

## Metaplastické zmeny epitelu vybraných lokalít v gastrointestinálnom trakte

Kristína Mikuš Kuracinová<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Ústav patologickej anatómie, Lekárska fakulta Univerzity Komenského v Bratislave

<sup>2</sup>MEDIREX GROUP ACADEMY, n. o., Nitra

Metaplastické zmeny patria z pohľadu zmien k adaptačným zmenám, ktorých úlohou je zabezpečenie funkcie jednotlivých tkanív aj pri zmenených vonkajších či vnútorných podmienkach. Sú to zmeny na mikroskopickú úroveň, poväčšine nedetegovateľné zobrazovacími metódami. Ako najčastejší typ metaplázie v GIT sa javí intestinálna metaplázia, za ňou pseudopylorická/pylorická metaplázia. Jednotlivé typy majú svoje mimikry, čo dokáže sťažiť a predĺžiť čas správne stanovenej diagnózy. Vďaka bežne používaným farbiacim metódam a imunohistochemii dokážeme na základe typov mucínu v metaplastických bunkách odlišiť jednotlivé typy. Táto prehľadová práca zdôrazňuje niektoré morfológické znaky, metaplastické lézie pažeráka, žalúdka a žlčníka, pričom poukazuje na ich diagnostické kritériá a ich ďalší vývoj.

**Kľúčové slová:** metaplázia, dysplázia, diagnostika, rozdiely

### Metaplastic epithelial changes of selected regions in the gastrointestinal tract

Metaplastic changes belong to adaptive changes, whose role is to ensure the function of individual tissues even under altered external or internal conditions. These are changes at the microscopic level, mostly undetectable by imaging methods. The most common type of metaplasia in the GIT appears to be intestinal metaplasia, followed by pseudopyloric/pyloric metaplasia. The different types have their mimicry, which can complicate and prolong the time of a correct diagnosis. With commonly used staining methods and immunohistochemistry, we can distinguish the different types based on the types of mucin in metaplastic cells. This review paper highlights some morphological features of metaplastic lesions of the oesophagus, stomach and gallbladder, pointing out their diagnostic criteria and further evolution.

**Keywords:** metaplasia, dysplasia, diagnostics, differences

NewsLab, 2022; roč. 13 (2): 76 – 82

### Úvod

Z komplexného pohľadu by sa dalo povedať, že ľudský organizmus je dokonale funkčným systémom, kde každá bunka má svoje miesto, svoju funkciu. Stavba steny gastrointestinálneho traktu je z histologického pohľadu predvídateľná, na povrchu prevažne so žľazovým epitelom. A práve tento epitel je vystavovaný veľkému množstvu vonkajších aj vnútorných vplyvov, čo za určitých okolností vedie k reverzibilným zmenám povrchového epitelu, ktoré môžu predstavovať diagnostický problém. Táto prehľadová práca zdôrazňuje niektoré morfológické znaky, metaplastické lézie pažeráka, žalúdka a žlčníka, pričom poukazuje na ich diagnostické kritériá a ich ďalší vývoj.

### Pažerák

Ezofág má rovnakú histologickú stavbu steny ako ostatné orgány v gastrointestinálnom trakte, až vnútornú výstelku, ktorú tvorí dlaždicový, viacradový, nerohovatejúci epitel. Napriek tomu, že tento typ epitelu je odolnejší proti vonkajším vplyvom, pri chronickej iritácii dochádza k metaplastickej premene, k vzniku Barrettovho pažeráka (BE). Hlavnou príčinou vzniku je prolongovaná iritácia skvamózneho epitelu žalúdočnými šťavami pri gastroezofágovom refluxe<sup>(1)</sup>. No-

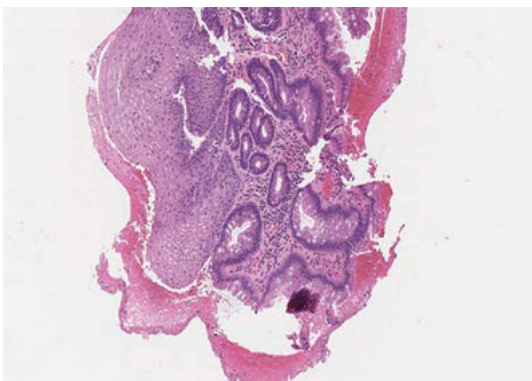
vý metaplastický žľazový epitel je odolnejší proti žalúdočnej kyseline, čím plní v prvom rade ochrannú funkciu.

Barrettov ezofág je považovaný za premalígný stav, ktorý je pod vplyvom pretrvávajúceho zápalu a iritácie ohrozený kumulatívnymi molekulárnymi zmenami, čo sa môže prejavovať ako ťažká dysplázia s prechodom do invazívneho adenokarcinómu<sup>(2)</sup>. Diagnóza Barrettovho pažeráka sa stanovuje endoskopicky, avšak konečné slovo má bioptické vyšetrenie. Pri hodnotení biopsií pacientov s BE však patológovia čelia rôznym diagnostickým výzvam, ako sú reparačné zmeny, ktoré môžu napodobňovať alebo maskovať dyspláziu.

### Hodnotenie metaplastických zmien

Metaplastické zmeny pažeráka sú v súčasnosti definované Americkou gastroenterologickou asociáciou ako zmena distálneho epitelu pažeráka, pri ktorej pozorujeme sliznicu cylindrického typu v kombinácii s nálezom intestinálnej metaplázie (IM) (obrázok 1)<sup>(5)</sup>. V rôznych častiach sveta sa však stretávame s odlišnými názormi týkajúcimi sa definície Barrettovho pažeráka, čo sa týka prítomnosti IM alebo dĺžky poškodenia sliznice. Americká gastroenterologická asociácia (AGA), American College of Gastroenterology (ACG) a Európska spoločnosť gastrointestinálnej endoskopie (ESGE) po-

**Obrázok 1.** Intestinálna metaplázia pažeráka, HE, 50x (University of Michigan Virtual slide box)



važujú prítomnosť IM za esenciálnu na stanovenie diagnózy BE, zatiaľ čo Britská spoločnosť gastroenterológie (BSG), Ázijsko-pacifická pracovná skupina (APWG) a Benign Barrett's and Cancer Taskforce consensus group (BOB CAT) sa zhodli, že prítomnosť IM nie je pre diagnózu potrebná<sup>(4)</sup>. Prítomnosť IM v BE je spojená s vyššou frekvenciou mutácií aj s vyšším stupňom rizika premeny na ťažkú dyspláziu až adenokarcinóm<sup>(6,7)</sup>, avšak retrospektívne štúdie uvádzajú, že pacienti s alebo bez IM mali podobné riziko vzniku neoplázie, navyše výsledky vyšetrení pri včasných resekciách pažeráka ukazujú, že adenokarcinómy sa vyvíjajú aj v teréne BE bez intestinálnej metaplázie<sup>(12,13)</sup>.

#### Histologické úskalia Barrettovho ezofágu s intestinálnou metapláziou

IM pri Barrettovom pažeráku je najčastejšie nekompletného typu. Epitel sa skladá hlavne z pohárikovitých buniek rozptýlených medzi intermediárne mucinózne bunky v celej hrúbke sliznice (**obrázok 2**). Zrelé intestinálne bunky s dobre definovaným kefkovým lemom sú zriedkavé. Spolu s charakteristickou intestinálnou sliznicou môžu byť v Barrettovom pažeráku prítomné dva ďalšie typy slizníc, a to typ sliznice kardia a fundu žalúdka, ktorých rozloženie sa javí ako zonálne<sup>(18)</sup>.

Medzi zmeny, ktoré môžu imitovať pohárikovité bunky, patria poškodené foveolárne bunky obsahujúce objemné množstvo cytoplazmatického mucínu, vďaka čomu si vyslúžili pomenovanie *pseudopohárikovité bunky* (**obrázok 3**).

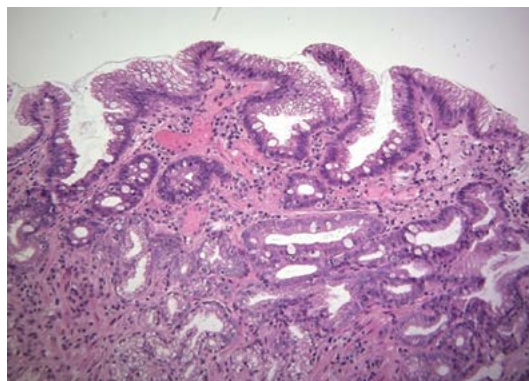
Foveolárne bunky môžu produkovať dostatočne kyslý mucín, ktorý má modrý odtieň ako pohárikovité bunky a stávajú sa *cylickými modrými bunkami*. Hlavným rozdielom je ich morfológia – mnohvrstvý epitel vzhľadom nezrelých skvamózných buniek s povrchovou vrstvou cylindrických modrých buniek.

Mnohvrstvý *skvamoidný* epitel taktiež môže imitovať pohárikovité bunky.

Všetky tri typy buniek simulujúcich pohárikovité bunky nachádzame difúzne na povrchu epitelu na rozdiel od pohárikovitých buniek, ktoré sú typicky roztrúsené jednotlivo na pozadí foveolárneho epitelu.

Pri odlíšení pravých pohárikovitých od pseudopohárikovitých buniek môže byť nápomocné kombinované farbenie PAS a AM (ALPAS). Kyslý hlien v pravých pohárikovitých bun-

**Obrázok 2.** Barrettov pažerák s intestinálnou metapláziou a pohárikovými bunkami. HE 200x, UPA LFUK



kách sa pritom znázorní modrofialovo, kým neutrálny hlien v pseudopohárikovitých bunkách sa farbí ružovo. Imunohistochemia môže v sporných prípadoch taktiež prispieť k odlíšeniu pohárikovitých a pseudopohárikovitých buniek, pričom tie druhé sú negatívne na MUC2 a CDX2 na rozdiel do pohárikovitých buniek<sup>(7)</sup>.

Pri diagnostike BE je vždy potrebné korelovať nález s miestom odberu biopstickej vzorky. Pri nádoroch v oblasti ezofagogastrickej junkcie (EGJ) alebo v proximálnom žalúdku je pôvod nádoru zriedkavo definovaný<sup>(19)</sup>. AJCC/UICC Cancer Staging Manual uvádza, že všetky nádory s epicentrami do 2 cm od EGJ sa majú klasifikovať ako karcinóm pažeráka, čo v podstate nanovo definuje mnohé kardiálne tumory žalúdka ako nádory pažeráka<sup>(20)</sup>.

#### Vývoj metaplastických zmien pažeráka

Najzávažnejšou komplikáciou Barrettovho pažeráka je jeho progresia do adenokarcinómu pažeráka, hoci táto komplikácia sa vyskytuje len približne u 0,5 % pacientov. Táto komplikácia je obzvlášť znepokojujúca vzhľadom na prognózu pacienta, keďže sa uvádza len 25 % 5-ročné prežívanie pri adenokarcinóme pažeráka<sup>(21)</sup>.

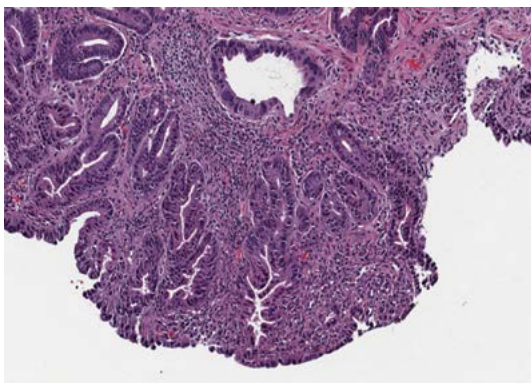
Dysplázia súvisiaca s Barrettovým pažerákom sa hodnotí pomocou 2-stupňového systému hodnotenia (nizky a vysoký stupeň) (**obrázok 4**). Dôležité je odlíšiť BE bez dysplázie a s dysplastickými zmenami. Samotný BE vykazuje maturá-

**Obrázok 3.** Metaplázia sliznice pažeráka. Hlava šípky ukazuje na pseudopohárikovité bunky, HE 400x<sup>(7)</sup>

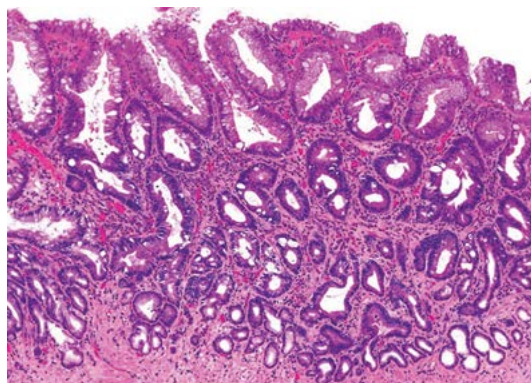




**Obrázok 4.** Barrettov ezofág s HG dysplastickými zmenami, HE, 100x (University of Michigan Virtual slide box)



**Obrázok 5.** Ezofág s reaktívnymi zmenami v kategórii IND. HE, 100x (WebPathology)



ciu povrchových buniek, pričom bunky v spodných častiach epitelu môžu mať mierne zväčšené jadrá, znaky atypii sú nepočítateľné. Pri dysplastických zmenách dochádza celkovo k zvýšeniu počtu žliazok so stratou povrchovej maturácie, podobne ako pri kolorektálnych adenómoch.

Medzi dysplastickými zmenami sa objavila aj kategória „neurčitý nález pre dyspláziu“ (IDN). Tento pojem zahŕňa všetky zmeny na sliznici, pri ktorých nie je možné rozhodnúť, či tieto zmeny vznikli na základe zápalu alebo regenerácie alebo predstavujú skutočné neoplastické lézie. Špecifické diagnostické kritériá pre túto kategóriu nie sú jasne stanovené a jeho klinický význam a manažment nie sú dostatočne preskúšané. Z toho vyplýva, že diagnóza neurčitej dysplázie by sa mala obmedziť na prípady, v ktorých sú zmeny príliš výrazné, na negatívne, ale nie dostatočné na dyspláziu (**obrázok 5**)<sup>(22)</sup>.

Na druhom konci stupnice však môže byť ťažké rozlíšiť medzi neurčitou kategóriou dysplázie a dyspláziou nízkeho stupňa.

## Žalúdok

Vzhľadom na vysokú životnú úroveň v západných častiach sveta patrí žalúdok svojim uložením aj funkciou k často a ťažko skúšaným orgánom. Z anatomického pohľadu sa jeho stavba veľmi nelíši od ostatných orgánov GIT, výrazne sa odlišuje svojou histologickou stavbou sliznice. V žalúdku sa nachádzajú 3 typy žliaz; žliazky kardia, gastrické a pylorické, pomenované podľa časti žalúdka, v ktorej sa nachádzajú.

### Patologické stavy sliznice žalúdka

Atrofická gastritída (**obrázok 6**) je stav charakterizovaný chronickým zápalom žalúdočnej sliznice s atrofiou, so stratou žliazok a s rozvojom metaplázie<sup>(23)</sup>. Existujú dva typy: autoimunitná metaplastická atrofická gastritída (AMAG) a environmentálna metaplastická atrofická gastritída (EMAG), ktorú bežne spôsobuje *Helicobacter pylori*.

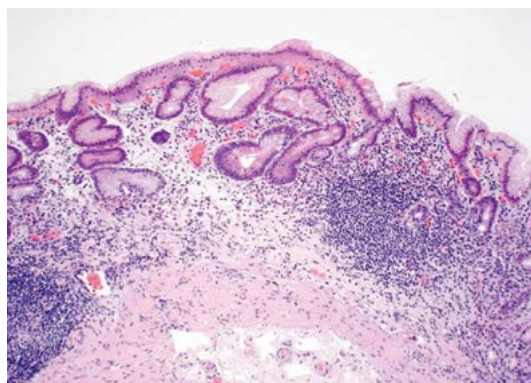
AMAG je forma metaplastickej (chronickej) atrofickej gastritídy, ktorá vedie k nahradeniu normálnej oxyntickej sliznice atrofickou a metaplastickou sliznicou, čo vedie k atrofickej gastritíde s prevahou v korpuse žalúdka, k zníženiu alebo úplnej strate produkcie kyseliny a pepsínu a strate vnútorného faktora, ktorý môže progredovať do závažnej formy anémie s nedostatkom vitamínu B<sub>12</sub><sup>(24)</sup>.

EMAG sa začína v antré a neskôr sa rozširuje na telo a fundus, v takomto prípade hovoríme o multifokálnej atrofickej gastritíde. Príčinou tejto atrofie je infekcia *H. pylori* alebo nesprávne diétne faktory (fajčenie, korenené a slané jedlá, dusíkaté zlúčeniny v potravinách)<sup>(25)</sup>. Oba typy metaplázie, intestinálna aj pylorická/pseudopylorická, sú asociované so zvýšeným rizikom vzniku karcinómu žalúdka.

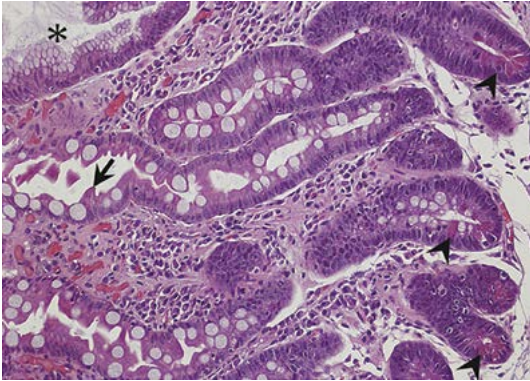
Histologický obraz oboch typov atrofickej gastritídy je veľmi podobný. Základom je prítomnosť chronického zápalového infiltrátu v stenčenej sliznici, v ktorej nachádzame aj menší počet žliazok často s metaplastickými zmenami. Hlavné a parietálne bunky oxyntickej sliznice sú nahradzané pseudopylorickým typom sliznice, ktorý sa nachádza v oblasti pyloru. Epitelové bunky antrálnej sliznice sú nahradzané intestinálnym typom buniek – pohárikovité bunky. Častá je aj hyperplázia G-buniek sliznice.

Atrofická gastritída a gastrická intestinálna metaplázia sú preukázané prekancerózne lézie pre adenokarcinóm žalúdka črevného typu, o priamom spojení pseudopylorickej metaplázie so vznikom žalúdočného karcinómu sa však stále diskutuje<sup>(26,27)</sup>. V spojení so vznikom IM žalúdka bolo pomenovaných niekoľko rizikových faktorov, medzi ktoré patrí infekcia *Helicobacter pylori* a súvisiaca genomika, genetické faktory hostiteľa, faktory prostredia, reumatologické poruchy, strava a črevný mikrobióm<sup>(27)</sup>.

**Obrázok 6.** Atrfia sliznice tela žalúdka. HE, 200x. (Pathology outlines)



**Obrázok 7.** Kompletná intestinálna metaplázia žalúdka. HE, 200x<sup>(27)</sup> (šípka – kefkový lem buniek, hlava šípky Panethove bunky na dne krýpt)



### Histológia metaplastických zmien žalúdočnej sliznice

Intestinálna metaplázia je definovaná ako zmena žalúdočného epitelu na intestinálny typ sliznice s pohárikovitými bunkami a kolumnárnymi mucinóznymi bunkami.

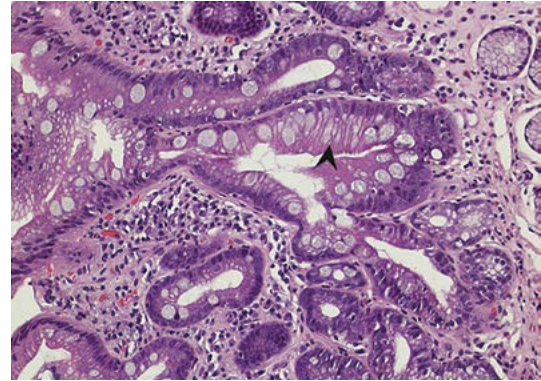
### Intestinálna metaplázia

Rozoznávame dva typy intestinálnej metaplázie – intestinálna metaplázia typu tenkého čreva a typu kolonickej sliznice. Väčšina prípadov IM sa dá klasifikovať ako kompletná alebo nekompletná metaplázia. Kompletný typ IM (**obrázok 7**) sa podobá epitelu tenkého čreva a je charakterizovaný dobre vyvinutými pohárikovitými bunkami rozptýlenými medzi cylindrické absorpčné bunky s charakteristickým kefkovým lemom. Panethove bunky nachádzame na dne krýpt<sup>(28)</sup>. Pri nekompletnom type IM (**obrázok 8**) nachádzame pohárikovité bunky rôznej veľkosti a intervenujúce cylindrické bunky tvoriace hlien bez kefkového lemu.

IM môže byť rozdelená aj na základe typu hlienu. Tento klasifikačný systém založený na type mucínu navrhli patológovia Filipe a Jass, ktorý rozoznáva 3 typy gastrickej IM<sup>(29,30)</sup>. Na ich detekciu používa špeciálne farbiace techniky bežne používané v laboratóriách patológií. Farbením alcianová modrá (AM) spoločne s PAS (periodic acid schiff) rozlišuje neutrálne mucíny, ktoré sa farbja purpurovo a sú fyziologicky prítomné v žalúdku, od kyslých mucínov, ktoré sa farbja na modro a bežne sú prítomné v črevnej sliznici. Kyslé mucíny sa nenachádzajú v žalúdočnej sliznici, s výnimkou malého počtu buniek v oblasti krčka žliazky v oxyntickej sliznici. Farbenie zamerané na prítomnosť obsahu diamínu železa (HID) v kombinácii AM zasa rozlišuje kyslé mucíny na sialomucíny, ktoré sa farbja na modro a sú prítomné v tenkom a hrubom čreve, a na sulfomucíny, ktoré sa farbja do hnedo a prevládajú v hrubom čreve<sup>(27)</sup>. Imunohistochemicky kompletná metaplázia exprimuje intestinálne typy mucínu, kefkový lem môžeme dokázať aj farbením CD10, avšak MUC1, MUC5AC a MUC6 má zníženú expresiu. Pri inkompletnej metaplázii vychádzajú v kombinácii gastrický mucín a MUC2<sup>(26)</sup>.

IM typ I predstavuje kompletnú intestinálnu metapláziu, IM typ II a III predstavuje, naopak, inkompletnú, kolonickej metapláziu<sup>(26)</sup>. Keďže vývoj karcinómu žalúdka je pomalý a nepredvídateľný proces a práve intestinálna metaplázia je ľahko rozpoznateľným markerom atrofie, javí sa subtypi-

**Obrázok 8.** Inkompletná intestinálna metaplázia žalúdka (hlava šípky – intracytoplazmatický mucín). HE, 200x<sup>(27)</sup>



zácia intestinálnej metaplázie pomocou spomínaného farbenia výhodná na identifikovanie pacientom s rôznym rizikovým potenciálom. Črevná metaplázia podtypu III sa často považuje za prekursorovú léziu adenokarcinómu žalúdka intestinálneho typu<sup>(27)</sup>.

### Pyloricá/pseudopylorická metaplázia

Pri kontinuálnom zápale a postupnej atrofii dochádza k progresívnej strate parietálnych buniek, čoho dôsledkom dochádza k zmene oxyntickej sliznice. Pyloricá/pseudopylorickú metapláziu tvorí pyloricá sliznica nachádzajúca sa na mieste, kde by mala byť fyziologická sliznica fundu žalúdka<sup>(31)</sup>.

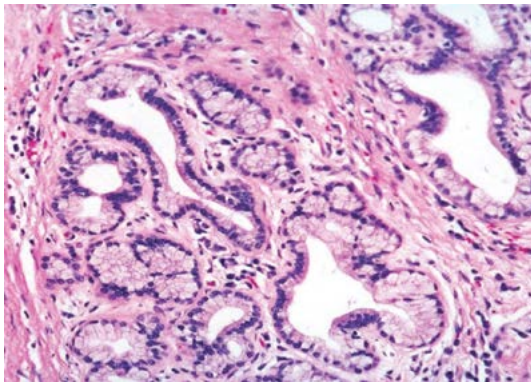
Pri diagnostike pylorickej a pseudopylorickej metaplázie si môžeme pomôcť imunohistochemiou s použitím imunofarbiva pepsinogén I (PG I), MUC6 aj TFF2 markerom. Pepsinogén I je exprimovaný v mucinózných a hlavných bunkách fundu žalúdka na rozdiel od antrálnej sliznice. Pyloricá metaplázia je v základnom farbení H&E morfológicky rovnaká ako pôvodná pyloricá sliznica a v imunohistochemickom farbení je pozitívna na MUC6 a negatívna na PG I. Pseudopylorická metaplázia je tiež v základnom farbení H&E rovnaká ako pôvodná pyloricá sliznica, ale imunohistochemicky vykazuje pozitivitu na PG I, zatiaľ čo pyloricá metaplázia je negatívna na tento marker<sup>(35)</sup>. Bohužiaľ, v mnohých prácach neboli pyloricá a pseudopylorická metaplázia opísané oddelene a často sa považujú za rovnocenné „pylorické alebo pseudopylorické metaplázie“<sup>(36)</sup>. Podľa Wada a spol. by sa mali jednotky pyloricá a pseudopylorická metaplázia používať samostatne. Ich zistenia naznačujú, že pseudopylorická metaplázia sa vyskytuje najskôr v procese atrofie a potom sa mení na pyloricá metapláziu podľa progresie atrofie<sup>(31)</sup>.

### Vývoj metaplázie žalúdka

Metaplázia žalúdka je potenciálne reverzibilnou adaptačnou zmenou, ale tak ako pri iných typoch metaplázie za určitých okolností dochádza k významným cytologickým zmenám, čím sa metaplázia posúva do ďalšieho levelu zmien, do dysplázie. Nádorové zmeny žalúdka sa vyvíjajú prostredníctvom dobre známej prekanceróznej kaskády: od atrofickej gastritídy cez intestinálnu metapláziu, dyspláziu nízkého



**Obrázok 9.** Pylorická metaplázia žľazníka, HE, 400x<sup>(44)</sup>



stupňa, dyspláziu vysokého stupňa až po vznik karcinómu, pričom pravdepodobnosť progresie sa zvyšuje s chronickým zápalom či pretrvávajúcou infekciou *H. pylori*<sup>(26)</sup>.

## Žlčník

Stena žlčníka je histologicky veľmi odlišná od zvyšku gastrointestinálneho traktu, čo sa stáva dôležitým pri stagingu nádorov. V žlčníku chýba lamina muscularis mucosae aj submukóza. V žlčníku sa môžu vyvinúť rôzne typy hyperplastických lézií a metaplastických zmien. K najčastejším typom epitelovej metaplázie patrí metaplázia s gastrickým a intestinálnym typom epitelu. Odhliadnuc od diferenciálnodiagnostického významu má metaplázia úlohu ako potenciálna prekursorová lézia pre vznik karcinómu. Diagnóza biliárnych lézií môže byť náročná, ale je nevyhnutná pre ďalší klinický manažment pacientov. Lézie žlčníka vykazujú široké spektrum morfológických zmien, ktoré mnohé môžu imitovať nádorové ochorenie.

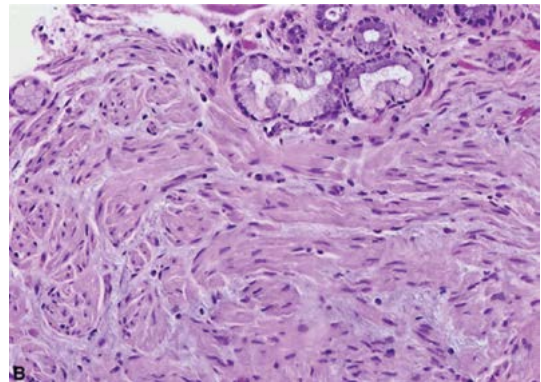
### Histológia metaplastických zmien žlčníka

Metaplastické zmeny epitelu žlčníka sa považujú za prekuzory vzniku karcinómu žlčníka. V žľazových cestách nachádzame najčastejšie dva typy metaplázie: žalúdočný a črevný typ. Zriedkavo nachádzame aj iné typy, ako je skvamózny a pankreatický acinárnny typ. Vznik metaplázií je spojený s vyšším vekom a prítomnosťou žľazových kameňov<sup>(39)</sup>. Žalúdočná metaplázia je najbežnejším typom metaplázie a nachádza sa asi v 50 % žlčníkov odstránených pre chronickú cholecystitídu alebo cholelitiázu<sup>(40)</sup>. Adenomatózna hyperplázia žlčníka je stav charakterizovaný hyperpláziou metaplastických žľazok pylorického typu bez bunkových atypií.

Gastrická metaplázia žlčníka je definovaná ako prítomnosť žľazok gastrického typu, samostatne alebo v skupinkách v lamina propria, alebo zriedkavejšie vo svalovine žlčníka. Žľazky môžu mať epitel pylorického, antrálneho alebo mucinózneho charakteru. Neuroendokrinné bunky sa môžu tiež vyskytnúť<sup>(41)</sup>. Frekvencia výskytu gastrickej metaplázie po elektívnych cholecystektómiách pre zápal alebo cholelitiázu sa opisuje v rozsahu od 66 do 80 %<sup>(42)</sup>.

Pylorická metaplázia (tiež nazývaná pseudopylorická) je najčastejším typom metaplastickej zmeny v žlčníku (**obrá-**

**Obrázok 10.** Pylorická metaplázia žľazníka v nervovom zväzku HE, 200x<sup>(45)</sup>

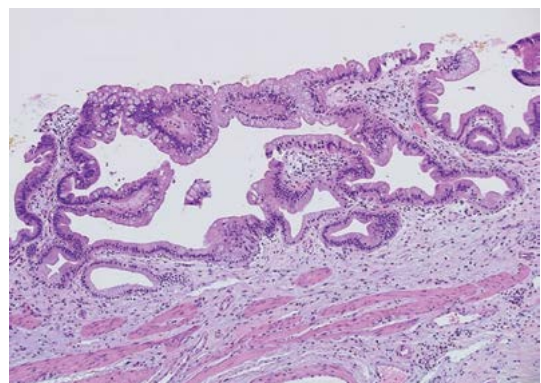


**zok 9).** Morfológicky vytvárajú malé rozvetvené žľazky, kryté cylindrickým alebo kubickým epitelom s bohatou svetlou cytoplazmou<sup>(43)</sup>. Od pylorickej metaplázie treba odlišiť adenóm z pylorickej žľazky (pyloric gland adenoma), ktorý je histologicky podobný, tvorí však makroskopicky identifikovateľnú ohraničenú léziu (> 0,5 cm). Pylorický adenóm, tak ako aj metaplázia, vykazuje pozitivitu MUC6, adenóm môže byť na rozdiel od metaplázie aj CDX2 pozitívny. Je dôležité si uvedomiť, že tieto žľazky majú skutočne výzor pylorickej žľazky a od žľazok žlčníka sa odlišujú histologicky, histochemicky aj štruktúrne.

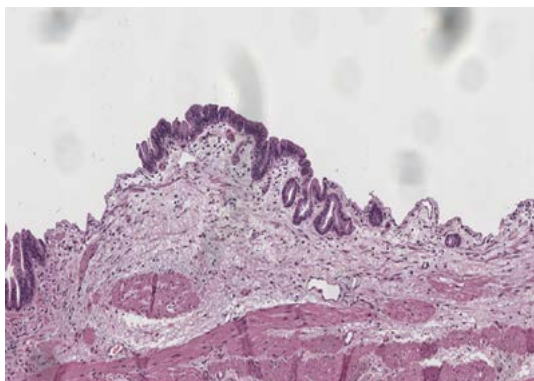
Metaplastické pylorické žľazky môžu byť prítomné v lamina propria, nezriedka ich však nachádzame vo svalovej vrstve a pri seróze, môže byť zachytený aj perineurálny rast, ktorý imituje adenokarcinóm (**obrázok 10**)<sup>(41)</sup>. Aj v týchto prípadoch sa však musíme vrátiť k hodnoteniu cytologických vlastností buniek, ktoré sú, pri tejto metaplázii, spravidla blandného vzhľadu.

Intestinálna metaplázia (IM) žlčníka je charakterizovaná prítomnosťou oblastí zložených z črevných cylindrických buniek, pohárikovitých buniek, neuroendokrinných buniek a Panethových buniek s odlišnou expresiou mucínu (**obrázok 11**). Tento typ metaplázie je oveľa menej bežný vo vzorkách z cholecystektómie ako pylorická metaplázia a bol zaznamenaný približne v 30 % žlčníkov s cholecystitídou<sup>(39)</sup>. Zvyčajne ide o „neúplnú“ metapláziu, pretože bunky zried-

**Obrázok 11.** Intestinálna metaplázia žľazníka. HE, 100x.



**Obrázok 12.** Dysplázia epitelu žlčníka. HE 100x (University of Michigan Virtual slide box)



kavo vykazujú zreteľný kefkový lem. Počiatočná lézia začína ako niekoľko pohárikovitých buniek na povrchu sliznice, nie na dne krýpt. Nasleduje progresia lézie smerom nadol, ktorá môže dosiahnuť Rokitansky-Aschoffové sínusy. Imunohistochemicky vykazujú tento typ metaplázie pozitívitu MUC2 a CDX2.

#### Vývoj metaplastických zmien žlčníka

Ako je spomínané aj v predchádzajúcich častiach tejto práce, ani osud metaplázie žlčníka nie je odlišný. Dysplázia žlčníka (obrázok 12) je považovaná za preinvazívnu biliárnu neopláziu, bola zaznamenaná u 40 % až 60 % pacientov s invazívnym karcinómom, u 30 % pacientov so sklerotizujúcou cholangitídou a náhodne u 1 až 3,5 % vzoriek po cholecystektómii<sup>(39,48,49)</sup>. Na rozdiel od ostatných lézií žlčníka je metaplázia a dysplázia nerozoznateľná použitím zobrazovacích metód.

#### LITERATÚRA

1. Yantiss RK. Diagnostic challenges in the pathologic evaluation of Barrett esophagus. Arch Pathol Lab Med, 2010. 134(11): p. 1589-1600.
2. Lyamina SV, et al. Cellular and molecular mechanisms of inflammation of esophageal mucosa under different. Ter Arkh, 2018. 90(2): p. 79-84.
3. Lowe D, P. Kudravalli, and R. Hsu, Barrett Metaplasia, in StatPearls. 2022: Treasure Island (FL).
4. Lu Zhang1†, B.S., Xi Zhou1, QiongQiong Wei1, Sicheng Liang1, Gang Luo1, Tao Li3 and Muhan Lü1\*, Barrett's Esophagus and Intestinal Metaplasia. Frontiers in oncology, 2021. 11.
5. Wang KK, RE Sampliner, and G. Practice Parameters Committee of the American College of, Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. Am J Gastroenterol, 2008. 103(3): p. 788-797.
6. Bandla S, et al. Comparison of cancer-associated genetic abnormalities in columnar-lined esophagus tissues with and without goblet cells. Ann Surg, 2014. 260(1): p. 72-80.
7. Watanabe G, et al. Intestinal metaplasia in Barrett's oesophagus may be an epiphenomenon rather than a preneoplastic condition, and CDX2-positive cardiac-type epithelium is associated with minute Barrett's tumour. Histopathology, 2015. 66(2): p. 201-214.
8. Bhat S, et al. Risk of malignant progression in Barrett's esophagus patients: results from a large population-based study. J Natl Cancer Inst, 2011. 103(13): p. 1049-1057.
9. Harrison R, et al. Detection of intestinal metaplasia in Barrett's esophagus: an observational comparator study suggests the need for a minimum of eight biopsies. Am J Gastroenterol, 2007. 102(6): p. 1154-1161.

#### Záver k morfológickým zmenám žlčníka

Koncept metaplázia – dysplázia – karcinóm sa dobre etabloval vo vývoji karcinómov vo viacerých častiach gastrointestinálneho traktu, žlčník nevynechávajú. Odhaduje sa zhruba 10-ročné obdobie, v ktorom prebieha táto zmena<sup>(51)</sup>. Vzhľadom na úzku súhrnu medzi rozvojom karcinómu a chronickej cholecystitídy môžeme predpokladať, že zápal môže byť hlavným faktorom spúšťajúcim včasné metaplastické zmeny v epitelu žlčníka, ktoré môžu postupne progredovať<sup>(49,52)</sup>. Takéto metaplastické zmeny ostávajú klinicky aj diagnosticky nemé. Práve absencia spoľahlivých biomarkerov a skriningových vyšetrení na rakovinu žlčníka v kombinácii s biologicky agresívnym správaním tohto typu malignity vedie k zlej prognóze týchto pacientov<sup>(53)</sup>.

#### ZÁVER

Mikroskopicky detegovateľné metaplastické zmeny patria z pohľadu zmien k adaptačným zmenám, zabezpečujú funkciu jednotlivých tkanív pri zmenených podmienkach. Tieto zmeny sú v niektorých lokalitách gastrointestinálneho traktu súčasťou kaskády metaplázia – dysplázia – karcinóm, na základe čoho dokáže gastroenterológ v spolupráci s patológom predvídať vývoj ochorenia a prispôbovať tomu manažment pacienta.

#### Podakovanie

Táto publikácia vznikla vďaka podpore v rámci Operačného programu Integrovaná infraštruktúra pre projekt: Dlhodobý strategický výskum a vývoj zameraný na výskyt Lynchovho syndrómu v populácii SR a možnosti prevencie nádorov spojených s týmto syndrómom, kód ITMS: 313011V578, spolufinancovaný zo zdrojov Európskeho fondu regionálneho rozvoja.

10. Gatenby PA, et al. Relevance of the detection of intestinal metaplasia in non-dysplastic columnar-lined oesophagus. Scand J Gastroenterol, 2008. 43(5): p. 524-530.
11. Jankowski JAZ, et al. Esomeprazole and aspirin in Barrett's oesophagus (AspECT): a randomised factorial trial. Lancet, 2018. 392(10145): p. 400-408.
12. Kelly CJ, et al. Barrett's oesophagus: intestinal metaplasia is not essential for cancer risk. Scand J Gastroenterol, 2007. 42(11): p. 1271-1274.
13. Takubo K, et al. Cardiac rather than intestinal-type background in endoscopic resection specimens of minute Barrett adenocarcinoma. Hum Pathol, 2009. 40(1): p. 65-74.
14. Alvarez Herrero L, et al. Validation of the Prague C&M classification of Barrett's esophagus in clinical practice. Endoscopy, 2013. 45(11): p. 876-882.
15. Sharma P, et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. Gastroenterology, 2006. 131(5): p. 1392-1399.
16. Weusten B. et al. Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. Endoscopy, 2017. 49(2): p. 191-198.
17. Thota PN, et al. Low Risk of High-Grade Dysplasia or Esophageal Adenocarcinoma Among Patients With Barrett's Esophagus Less Than 1 cm (Irregular Z Line) Within 5 Years of Index Endoscopy. Gastroenterology, 2017. 152(5): p. 987-992.
18. Fléjou J-F. Barrett's oesophagus: from metaplasia to dysplasia and cancer. Gut, 2005. 54(suppl 1): p. i6-i12.

19. Siddiki HA, et al. Intestinal metaplasia of the gastric cardia: findings in patients with versus without Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc*, 2019. 89(4): p. 759-768.
20. Rice TW, DT Patil and EH Blackstone. AJCC/UICC staging of cancers of the esophagus and esophagogastric junction: application to clinical practice. *Annals of cardiothoracic surgery*, 2017. 6(2): p. 119.
21. McDaniel M and R Conran. Educational Case: Barrett Esophagus. *Academic Pathology*, 2019. 6: p. 237428951984808.
22. Thota PN, et al. Clinical significance and management of Barrett's esophagus with epithelial changes indefinite for dysplasia. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*, 2016. 7(3): p. 406-411.
23. Ruge M, et al. Histological assessment of gastric pseudopyloric metaplasia: Intra- and inter-observer consistency. *Dig Liver Dis*, 2021. 53(1): p. 61-65.
24. Pittman ME, et al. Autoimmune Metaplastic Atrophic Gastritis: Recognizing Precursor Lesions for Appropriate Patient Evaluation. *The American Journal of Surgical Pathology*, 2015. 39(12): p. 1611-1620.
25. Namekata T, et al. Chronic atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection among Japanese Americans in Seattle. *Am J Epidemiol*, 2000. 151(8): p. 820-830.
26. Nagtegaal ID, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*, 2020. 76(2): p. 182-188.
27. Shah SC, et al. Histologic Subtyping of Gastric Intestinal Metaplasia: Overview and Considerations for Clinical Practice. *Gastroenterology*, 2020. 158(3): p. 745-750.
28. Correa P, MB Piazuelo, and KT Wilson. Pathology of gastric intestinal metaplasia: clinical implications. *Am J Gastroenterol*, 2010. 105(3): p. 493-498.
29. Jass JR and MI Filipe. The mucin profiles of normal gastric mucosa, intestinal metaplasia and its variants and gastric carcinoma. *Histochem J*, 1981. 13(6): p. 931-939.
30. Filipe MI, et al. Intestinal metaplasia types and the risk of gastric cancer: a cohort study in Slovenia. *Int J Cancer*, 1994. 57(3): p. 324-329.
31. Wada Y, et al. Pyloric, pseudopyloric, and spasmolytic polypeptide-expressing metaplasias in autoimmune gastritis: a case series of 22 Japanese patients. *Virchows Archiv*, 2021. 479(1): p. 169-178.
32. Goldenring J. Pyloric metaplasia, pseudopyloric metaplasia, ulcer-associated cell lineage and spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia: reparative lineages in the gastrointestinal mucosa.: Pyloric metaplasia in GI mucosal repair. *The Journal of Pathology*, 2018. 245.
33. Graham DY, M Kato, and M. Asaka, Gastric endoscopy in the 21st century: appropriate use of an invasive procedure in the era of non-invasive testing. *Digestive and Liver Disease*, 2008. 40(7): p. 497-503.
34. Xia HH, et al. Aberrant epithelial expression of trefoil family factor 2 and mucin 6 in *Helicobacter pylori* infected gastric antrum, incisura, and body and its association with antralisation. *Journal of clinical pathology*, 2004. 57(8): p. 861-866.
35. Solcia E, et al. Exocrine and endocrine epithelial changes in types A and B chronic gastritis, in *Helicobacter pylori*, gastritis and peptic ulcer. 1990, Springer. p. 245-258.
36. Wada Y, et al. Histological changes associated with pyloric and pseudopyloric metaplasia after *Helicobacter pylori* eradication. *Virchows Archiv*, 2020. 477(4): p. 489-496.
37. El-Zimaity, H.M.T. Gastric atrophy, diagnosing and staging. *World journal of gastroenterology*, 2006. 12(36): p. 5757-5762.
38. Rajan N, et al. A Case Report of Typhoidal Acute Acalculous Cholecystitis. *Case reports in infectious diseases*, 2014. 2014: p. 171496.
39. Odze R, Benign and malignant tumors of gallbladder and extrahepatic bile ducts. Odze RD, Goldblum JR. *Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2009: p. 845-875.
40. Mukhopadhyay S and SK Landas. Putative precursors of gallbladder dysplasia: a review of 400 routinely resected specimens. *Arch Pathol Lab Med*, 2005. 129(3): p. 386-390.
41. Zimmermann A. Hyperplastic Lesions and Metaplastic Changes of the Gallbladder, in *Tumors and Tumor-Like Lesions of the Hepatobiliary Tract*. 2016, Springer International Publishing: Cham. p. 1-17.
42. Misra V, et al. *Helicobacter pylori* in areas of gastric metaplasia in the gallbladder and isolation of *H. pylori* DNA from gallstones. *Pathology*, 2007. 39(4): p. 419-424.
43. Katabi N, Neoplasia of Gallbladder and Biliary Epithelium. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 2010. 134(11): p. 1621-1627.
44. Hoang M, et al. Metaplastic Lesions of the Extrahepatic Bile Ducts: A Morphologic and Immunohistochemical Study. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 2001. 14: p. 1119-1125.
45. Albores-Saavedra J. and D.E. Henson, Pyloric gland metaplasia with perineural invasion of the gallbladder: A lesion that can be confused with adenocarcinoma. *Cancer*, 1999. 86(12): p. 2625-2631.
46. Khan MR, et al. Gallbladder intestinal metaplasia in Pakistani patients with gallstones. *Int J Surg*, 2011. 9(6): p. 482-485.
47. Teo CH, CK Leow, and SA Chang. A pseudoepithelioid cyst arising from exuberant squamous metaplasia of the gallbladder. *Arch Pathol Lab Med*, 2005. 129(6): p. e138-140.
48. Sasatomi, E, O. Tokunaga, and K. Miyazaki. Precancerous conditions of gallbladder carcinoma: overview of histopathologic characteristics and molecular genetic findings. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*, 2000. 7(6): p. 556-567.
49. Lewis JT, et al. Prevalence and risk factors for gallbladder neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis: evidence for a metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence. *Am J Surg Pathol*, 2007. 31(6): p. 907-913.
50. Kozuka S, et al. Relation of adenoma to carcinoma in the gallbladder. *Cancer*, 1982. 50(10): p. 2226-2234.
51. Roa I, et al. Preneoplastic lesions in gallbladder cancer. *J Surg Oncol*, 2006. 93(8): p. 615-623.
52. Jain K, et al. Sequential occurrence of preneoplastic lesions and accumulation of loss of heterozygosity in patients with gallbladder stones suggest causal association with gallbladder cancer. *Ann Surg*, 2014. 260(6): p. 1073-1080.
53. Seretis C, et al. Metaplastic changes in chronic cholecystitis: implications for early diagnosis and surgical intervention to prevent the gallbladder metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence. *J Clin Med Res*, 2014. 6(1): p. 26-29.

**MUDr. Kristína Mikuš Kuracinová, PhD.**

Ústav patologickej anatómie  
Lekárska fakulta Univerzity Komenského v Bratislave  
Sasinkova 4, 811 08 Bratislava  
e-mail: kristina.kuracinova@gmail.com