

# Expressão de sulfomucinas e de carboidratos de mucinas simples no esôfago de Barrett

Primeira submissão em 21/08/06  
Última submissão em 16/01/07  
Aceito para publicação em 01/02/07  
Publicado em 20/04/07

## *Expression of sulphomucins and simple-mucin type carbohydrate in Barrett's esophagus*

Frederico Henrique C. Melo<sup>1</sup>, Mário F. R. de Lima<sup>1</sup>, Ana Margarida M. F. Nogueira<sup>2</sup>

unitermos	resumo
Esôfago de Barrett	<p>Introdução: A expressão de mucinas sulfatadas e de antígenos de carboidratos simples de mucinas tem sido relacionada com o risco de transformação maligna no trato gastrointestinal. Objetivos: Avaliar a expressão de mucinas sulfatadas e dos antígenos Tn, sTn, T e sT no esôfago de Barrett (EB). Material e método: Estudaram-se 50 biópsias de EB. As amostras foram processadas rotineiramente para exame histológico (hematoxilina e eosina [HE] e ácido periódico de Schiff [PAS]/azul de alciano). Cortes adicionais foram corados para detecção de mucinas sulfatadas (diamina férrica) e dos antígenos Tn, sTn, T e sT por imuno-histoquímica. O EB foi classificado quanto aos subtipos de metaplasia intestinal e sua extensão nas amostras. A expressão de Tn, sTn, T e sT no EB foi discriminada quanto à positividade em células caliciformes e colunares. Resultados: Detectou-se metaplasia intestinal incompleta com secreção de sulfomucinas em 47 casos; em três não se identificou a lesão nos cortes realizados para a histoquímica. Observou-se metaplasia intestinal tipo III em 44 dos 47 casos analisados (93,6%) e do tipo II isoladamente em três casos (6,4%). Não se detectou metaplasia intestinal do tipo I. Tn expressou-se fortemente em células colunares em 94% dos casos e foi focal/negativo nas caliciformes; sTn exibiu forte marcação nas células caliciformes em 88% dos casos. Os demais marcadores foram negativos na maior parte dos casos (T negativo em 82% e sT em 87,8%). Conclusões: A expressão de sulfomucinas e de antígenos de carboidratos simples de mucinas foi homogênea no EB. A lesão caracterizou-se por metaplasia intestinal incompleta com extenso componente de tipo III e expressão de Tn e sTn. Esses dados sugerem que os marcadores testados não permitem discriminar lesões com diferentes potenciais de transformação maligna.</p>
Metaplasia intestinal	
Sulfomucinas	
Antígenos de carboidratos	
simples de mucinas	

## abstract

## key words

*Background: The expression of sulphomucins and simple-mucin type carbohydrate antigens has been used as marker of malignant transformation in the gastrointestinal tract. Objectives: To evaluate the expression of sulphomucins and simple-mucin type carbohydrate antigens (Tn, sTn, T and sT) expression in Barrett's esophagus (BE) in order to identify potential lesions of increased risk to malignant transformation. Methods: Biopsies of 50 cases of BE processed routinely were studied; diagnosis was performed in hematoxylin and eosin (HE) and periodic acid Schiff (PAS)/alcian blue stained sections. Additional sections were stained by high iron diamine for subtype intestinal metaplasia and by immunohistochemistry for Tn, sTn, T and sT antigens, whose expression was analyzed in the columnar and goblet cells of BE. Results: BE was detected in only 47 cases stained by histochemistry and all of them had sulphomucin expression. Type III intestinal metaplasia was detected in 44 cases (93.6%); three had only type II, and type I was not observed. Tn antigen was expressed in columnar cells in 94% of the cases and sTn was expressed in goblet cells in 88% of them. T and sT were negative in 82% and in 87.8% of the cases, respectively. Conclusions: BE showed a homogeneous pattern of expression of sulphomucins and simple-mucin type carbohydrate antigens. BE was characterized as incomplete-type intestinal metaplasia with type III component together with Tn and sTn expression. According to these data, these markers are not useful to discriminate lesions with different potential of malignant transformation.*

Barrett esophagus  
Intestinal metaplasia  
Sulphomucins  
Simple-mucin type carbohydrate antigens

1. Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

2. Bolsista de Produtividade em Pesquisa, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Apoio financeiro: CNPq.

Trabalho baseado na dissertação de mestrado "Expressão de sulfomucinas e de carboidratos de mucinas simples no Esôfago de Barrett" apresentada ao curso de pós-graduação em Patologia na UFMG em 2006.

## Introdução

O esôfago de Barrett (EB) é definido atualmente como uma extensão de epitélio colunar identificado no esôfago distal à endoscopia e caracterizado histologicamente como metaplasia intestinal (MI) com células caliciformes<sup>(8, 9, 27)</sup>. Essa condição se relaciona com doença do refluxo gastroesofágico de longa duração e é considerada pré-cancerosa, associada ao adenocarcinoma do terço distal do esôfago<sup>(9)</sup>.

Devido ao expressivo aumento de incidência do adenocarcinoma esofágico nos últimos anos, numerosos estudos buscaram caracterizar a relevância do EB como lesão precursora da neoplasia, pesquisando e propondo possíveis marcadores de risco. Assim, o risco de transformação maligna tem sido atribuído à associação com displasia<sup>(21)</sup> e a alterações de expressão de p53<sup>(2, 19)</sup> ou de mucinas<sup>(30)</sup>, entre outros<sup>(19, 29)</sup>. Os resultados obtidos até o momento são contraditórios devido à utilização de metodologias diversas e critérios diferentes para a definição da doença. Em alguns estudos, o EB foi caracterizado de acordo com o conceito antigo, como epitélio colunar no esôfago distal, que incluía mucosa oxíntica, cárdica ou especializada (metaplasia intestinal)<sup>(22)</sup>. Devido ao reconhecimento de que apenas o epitélio colunar com MI teria risco de transformação maligna<sup>(8, 27)</sup>, somente o último tipo passou a definir EB, e é esse o conceito utilizado em outros estudos.

O risco de desenvolvimento de adenocarcinoma de esôfago em portadores de EB de tipo segmento longo é de 0,5% ao ano<sup>(9)</sup>. A caracterização de marcadores de risco entre os casos de EB poderia indicar grupos de pacientes candidatos a modalidades de tratamento precoce e acompanhamento endoscópico mais freqüente. Destaca-se, no trato gastrointestinal, o uso da expressão histoquímica ou imuno-histoquímica de mucinas como indicadores de risco para transformação maligna<sup>(10, 16)</sup>. A reavaliação desses marcadores de risco também é interessante para redimensionar sua importância dentro dos conceitos vigentes para o diagnóstico de EB. O EB, definido como MI, naturalmente transpôs para a região do esôfago as questões relacionadas ao risco de desenvolvimento de carcinoma gástrico que a MI determina quando presente no estômago. O risco relacionado à MI do tipo III é expressivamente maior (2 a 5 vezes) quando comparado à MI dos tipos I e II<sup>(10)</sup>.

Poucas investigações se propuseram a caracterizar a morfologia da MI que ocorre no EB<sup>(3, 4, 15, 17, 22, 23, 25)</sup>; em algumas a casuística, além de pequena, está desatualizada quanto à definição corrente de EB<sup>(1)</sup>. De acordo com esses trabalhos, a presença de MI de tipo III conferiria ao EB

maior risco de evolução para adenocarcinoma esofágico. A subclassificação da MI do EB nos subtipos I, II e III conforme realizada no estômago, bem como a quantificação da secreção de sulfomucinas, ainda não foi realizada em série sistematizada de casos de EB, conforme os critérios diagnósticos atuais. Essa caracterização é importante para se inferir sobre a magnitude do risco, levando-se em consideração a proporção de MI de tipo III e a secreção de sulfomucinas, fatores relevantes para esse fim no contexto da gastrite crônica atrófica e, possivelmente, no esôfago<sup>(15, 16)</sup>.

Mucinas são componentes do muco produzido pelo trato gastrointestinal, freqüentemente alteradas no processo de carcinogênese e por isso utilizadas como marcadores tumorais<sup>(32, 33)</sup>. Os antígenos de carboidratos simples de mucinas T, Tn, sT e sTn são exemplos dessa situação por serem expressos freqüentemente em tumores e raramente em células normais. Esses antígenos, muito estudados em tumores epiteliais, são considerados marcadores de maior agressividade biológica em lesões/condições pré-cancerosas no trato gastrointestinal<sup>(5, 6, 11-13, 18)</sup> e, tanto quanto sabemos, sua expressão nunca foi avaliada no EB.

Neste trabalho avaliamos a freqüência da expressão de mucinas sulfatadas em casos de EB e o perfil de expressão imuno-histoquímica de antígenos de carboidratos de mucinas simples, considerando a possibilidade de se estabelecerem grupos de lesões baseados nessas expressões.

## Material e método

Estudaram-se 50 casos de EB selecionados a partir de biópsias provenientes do laboratório de anatomia patológica do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e de um laboratório de anatomia patológica privado de Belo Horizonte (MG). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição.

O EB foi definido como a presença de MI contendo células caliciformes em área do esôfago distal suspeita de EB segundo o exame endoscópico.

As amostras haviam sido fixadas rotineiramente em formalina a 10%, incluídas em parafina, seccionadas com 4 µm de espessura e coradas com hematoxilina e eosina (HE) e com ácido periódico de Schiff (PAS)/azul de alciano (pH 2,5), quando necessário, para melhor definição diagnóstica da MI. Os blocos de parafina foram, posteriormente, submetidos a novos cortes para execução das reações de histoquímica e imuno-histoquímica.

## Histoquímica

A MI foi classificada em tipos I, II e III<sup>(10)</sup>. A MI é definida como do tipo I (completa) pelo achado de criptas retas, regulares, revestidas por células absortivas maduras com borda em escova, por células caliciformes que secretam sialomucinas e pela presença de células de Paneth na base das criptas. A MI dos tipos II e III (incompleta) caracteriza-se por criptas irregulares contendo células caliciformes, intercaladas por células mucossecretoras, que produzem uma mistura de sialomucinas e mucinas neutras (tipo II) e sulfomucinas (tipo III).

A reação histoquímica para detecção de mucinas sulfatadas foi realizada segundo o método de Spicer<sup>(28)</sup>. Analisou-se o tipo de MI presente no EB, a proporção entre os subtipos II e III de MI incompleta e a extensão de MI de tipo III. A proporção dos subtipos de MI, analisada nas lâminas coradas pela diamina férrica foi definida como: a) apenas MI tipo II; b) apenas MI tipo III; c) igual extensão de MI tipos II e III; d) predomínio de tipo II; e) predomínio de tipo III. A extensão de MI tipo III foi analisada em relação à área de MI contida nas amostras de cada caso e foi subdividida em: a) menos de 1/3; b) 1/3 a 2/3; c) acima de 2/3.

## Imuno-histoquímica

Foi realizada pelo método da estreptavidina-biotina peroxidase (LSAB) de acordo com o descrito<sup>(14)</sup>, com pequenas modificações, utilizando Kit comercial (Ultravision Large Volume Detection System, LabVision Corporation, Fremont, CA, USA). Testaram-se os anticorpos monoclonais para carboidratos de mucinas simples T, Tn e sTn diluídos em solução de diluição com redutores de fundo (Dako Antibody Diluent Reducing Compounds, Dako Corporation, Carpinteria, CA, USA). A caracterização dos anti-soros utilizados está na **Tabela 1**. A imunorreatividade para sT foi evidenciada após tratamento com neuraminidase (Sigma Aldrich Co., USA) na concentração de 0,1 unidade/ml em tampão citrato (pH 5,5), com incubação em estufa a 37°C por duas horas. Para o bloqueio da atividade de peroxidase endógena, os cortes foram incubados em H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> a 3% em metanol, por 10 minutos. O bloqueio das ligações inespecíficas foi feito em câmara úmida por 10 minutos à temperatura ambiente com soro normal (Large Volume Ultra V Block, Labvision). A incubação com os anti-soros primários procedeu-se em câmara úmida a 4°C por 16 horas. Os cortes foram incubados com o anti-soro secundário (Large Volume Biotinylated Goat Anti-Polyvalent, Labvision) por 15 minutos, à temperatura ambiente, seguindo-se incubação com o complexo sABC-peroxidase (Large Volume Streptavidin Peroxidase,

Labvision) por 15 minutos à temperatura ambiente. As reações foram reveladas com 3-3'-diaminobenzidina (DAB em pastilhas, Dako) a 0,03% em solução tampão salina de fosfato (PBS) com 0,003% de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> por 7 minutos. Lavagens intermediárias foram feitas com PBS (3 x 5 min cada). A coloração de fundo foi realizada com hematoxilina de Harris. Como controles positivos utilizaram-se amostras de mucosa gástrica previamente testadas para Tn, T e sT e amostras de MI e de mucosa intestinal não-metaplásica para sTn. Controles negativos consistiram na substituição dos anti-soros primários por imunoglobulinas da mesma classe e concentração dos anticorpos primários.

**Tabela 1** Anti-soros utilizados na imuno-histoquímica\*

Anti-soro	Clone	Diluição de trabalho
T	Hh83c9	1:10
Tn	Sf4	1:5
Sialyl-Tn	3f1	1:8

\*Anticorpos cedidos pelo Dr. Celso Reis, do Instituto de Patologia e Imunologia Molecular da Universidade do Porto (Ipatimup), Portugal.

## Parâmetros de análise da imuno-histoquímica

A expressão dos antígenos foi avaliada em relação ao tipo celular, isto é, células caliciformes e colunares mucossecretoras na MI e epitélio foveolar e glandular na mucosa gástrica. Um caso foi considerado positivo quando se reconheceu a expressão inequívoca do antígeno em mais de 5% do epitélio examinado, independentemente da intensidade da expressão. A expressão foi avaliada como focal ou difusa em toda a área de MI; qualitativamente, quanto à intensidade, foi avaliada em fraca (marrom-claro) ou forte (marrom-escuro), quando comparada à coloração marrom-escuro dos controles. Definiram-se padrões de expressão no EB considerando a positividade nas células metaplásicas caliciformes ou colunares mucossecretoras.

## Resultados

### Histoquímica

O material foi inadequado para análise em três casos que não tinham representação de MI nos cortes histológicos realizados para histoquímica (material gasto durante a confecção das lâminas para reações de imuno-histoquímica). A

distribuição dos tipos de MI no EB está mostrada na **Tabela 2**. Trinta e seis casos (61,5%) mostravam, concomitantemente, os subtipos II e III da MI. Não foi detectada MI do tipo I. Em 44 de 47 casos foi identificada MI do tipo III em proporções variadas, conforme sua extensão nas amostras, e concomitante representação de MI do tipo II. Vinte e oito casos (56%) mostravam mais de 1/3 da amostra comprometida com MI de tipo III (**Tabela 3**).

<b>Proporção da extensão de metaplasia intestinal (MI) dos tipos II e III em 47 casos de esôfago de Barrett</b>			
<b>Tabela 2</b>	MI	Frequência	%
	MI II isolada	3	6,4
	MI III isolada	8	17,9
	Igual extensão de MI II e III	6	12,9
	Predomínio de MI II	15	31,9
	Predomínio de MI III	15	31,9
	Total	47	100

<b>Extensão da metaplasia intestinal do tipo III no esôfago de Barrett em relação à área de amostra examinada</b>			
<b>Tabela 3</b>	Extensão da MI tipo III	Frequência	%
	Ausente	3	6,4
	Menos de 1/3	16	34
	1/3 a 2/3	9	19,2
	Acima de 2/3	19	40,4
	Total	47	100

<b>Expressão de antígenos de carboidratos de mucinas simples em células colunares mucossecretoras (CCN) e caliciformes (CCL) de 50 casos de esôfago de Barrett</b>					
<b>Tabela 4</b>	Padrão de expressão	Tn n (%)	sTn n (%)	*T n (%)	*sT n (%)
	Negativo	2 (4)	5 (10)	41 (82)	43 (87,8)
	CCL+/CCN-	0	31 (62)	1 (2)	0
	CCL+/CCN+	1 (2)	13 (26)	1 (2)	1 (2)
	CCL-/CCN+	47 (94)	1 (2)	1 (2)	1 (2)
	CCL±/CCN±	0	0	6 (12)	4 (8,2)
	Total	50 (100)	50 (100)	49 (100)	49 (100)

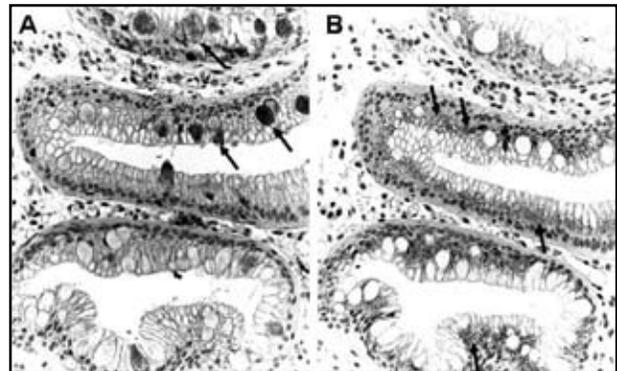
\*Um caso sem representação da lesão; ±: expressão fraca e focal.

## Imuno-histoquímica

### Esôfago de Barrett

Os resultados da expressão de antígenos de carboidratos de mucinas simples definidos por padrões de expressão nos tipos celulares do EB encontram-se na **Tabela 4**. A maioria dos casos ( $n = 48$ ; 96%) expressou fortemente Tn nas células colunares mucossecretoras, em área supranuclear (**Figura**). As células caliciformes foram negativas ou, raramente, mostraram expressão fraca e focal. O antígeno sTn expressou-se em 90% dos casos, tanto nas células caliciformes como nas colunares mucossecretoras. Sua expressão em células caliciformes foi forte na maioria dos casos de EB ( $n = 44$ ; 88%) (Figura).

O antígeno T exibiu expressão irregular no EB, sendo positivo apenas em nove (18%) casos, nos quais a expressão foi geralmente fraca, tanto em células colunares mucossecretoras quanto em células caliciformes. O sT expressou-se focal e fracamente em ambos os tipos celulares do EB em seis casos (12,2%) e em um não havia representação de MI na amostra, após a realização dos novos cortes histológicos.



**Figura** – Expressão imuno-histoquímica de antígenos de carboidratos simples de mucinas no esôfago de Barrett. A: expressão de sTn nas células caliciformes (setas; aumento original 400x); B: expressão de Tn em células colunares mucossecretoras, com localização supranuclear (setas; aumento original 400x).

## Mucosa gástrica

O antígeno Tn expressou-se na região supranuclear (área do Golgi) do epitélio foveolar em 38 casos (86%) e em seis casos não havia representação de mucosa gástrica nos cortes examinados. A expressão de sTn foi observada no epitélio foveolar de 14 casos (31,1%) e em cinco não se identificou representação de mucosa gástrica.

Detectou-se expressão do antígeno T em glândulas e/ou foveolas em 10 de 44 casos (22,7%) com mucosa gástrica, não representada nos outros seis casos. O sT expressou-se focal e fracamente em glândulas e foveolas gástricas em 14 de 44 casos (31,8%).

## Discussão

A discussão sobre o EB dentro da ótica deste trabalho envolve principalmente duas questões. É possível transpor os conhecimentos acumulados sobre o significado biológico da MI de origem gástrica para a região esofagiana? Dentro desse contexto é possível (ou útil) subclassificar a MI que ocorre no esôfago com vistas a estratificar lesões de maior risco? A displasia ainda é o melhor achado morfológico capaz de prever risco no EB<sup>(19, 21)</sup>. No entanto, tais lesões, além de raras, são de difíceis diagnóstico e manuseio clínico-endoscópico<sup>(9, 19, 21)</sup>. A detecção da MI do tipo III poderia ser uma estratégia interessante para discriminar lesões mais propensas ao desenvolvimento de adenocarcinoma esofágico e conduzir estudos prospectivos no EB. No estômago, a MI do tipo III está associada a risco maior de desenvolvimento de carcinoma do tipo intestinal<sup>(10)</sup>. No que concerne à frequência da MI do tipo III no EB, há escassez de estudos sistematizados dentro do atual conceito de EB. Para esse fim, estudamos 50 casos de EB com o intuito de subclassificar a MI e detectar a secreção de sulfomucinas.

Todos os nossos casos demonstraram secreção de sulfomucinas, e em 84% detectou-se MI do tipo III, que predominava em 62% deles. Mesmo considerando que esses resultados dependem da amostragem, isto é, do número de fragmentos e extensão de lesão nos fragmentos de biópsias, parece evidente que o EB, tal como conceituado atualmente, é uma lesão constituída por MI incompleta com componente de tipo III. Não foi detectado nenhum caso de MI do tipo completo, tal como observado por outros<sup>(3)</sup>. Os estudos anteriores que avaliaram a secreção de sulfomucinas no EB incluíam casos de epitélio colunar sem MI e também não indicavam qual a proporção de secreção de sulfomucinas entre os casos com MI<sup>(15, 17, 22, 23, 25)</sup>. Os resultados desses trabalhos levaram à noção de que alguns EB tinham MI do

tipo III e esse seria o marcador de risco para transformação maligna, à semelhança do que se sabia para o estômago<sup>(17)</sup>. Rothery *et al.*<sup>(25)</sup> foram os primeiros autores a questionar a secreção de sulfomucinas como marcador de risco, devido à sua alta frequência, tal como observamos no presente estudo.

Demonstramos que o EB, ao contrário do que ocorre na gastrite crônica atrofica<sup>(24)</sup>, é constituído por MI homogênea em relação ao tipo (sempre incompleto) e à secreção de sulfomucinas. A nítida diferença no padrão morfológico da MI nos dois órgãos sugere que o conceito de risco relacionado ao subtipo de MI reconhecido para a mucosa gástrica não deve ser transposto para o esôfago. Permanece por esclarecer se há aspectos patogênicos da MI comuns aos dois órgãos, embora, ao que parece, se trate de condições epidemiologicamente distintas<sup>(8, 26, 31)</sup>. Por outro lado, a modificação do conceito de EB ocorreu porque se percebeu que o risco de transformação maligna do EB estaria ligado à presença de MI<sup>(9)</sup>. Até que ponto esse risco se relaciona com a presença e a extensão de MI de tipo III deverá ser futuramente avaliado em casos com evolução maligna.

Avaliamos a expressão imuno-histoquímica dos antígenos T e Tn e suas formas sialiladas sT e sTn. Esses marcadores estão associados a pior prognóstico de neoplasias epiteliais, incluindo carcinomas gástricos<sup>(6, 7, 18, 32)</sup>. Foram também avaliados como possíveis marcadores de risco em lesões benignas pré-cancerosas do estômago, na MI de casos com e sem carcinoma gástrico<sup>(5)</sup> e no cólon, em pacientes portadores de pólipos e de retocolite ulcerativa associada a evolução para adenocarcinoma colônico<sup>(11, 12)</sup>. Nosso trabalho é, aparentemente, o primeiro a testar a expressão desses antígenos no EB. Assim como ocorreu nos casos de MI da mucosa gástrica estudados por Carneiro *et al.*<sup>(5)</sup>, a MI no EB por nós avaliada mostrou um padrão homogêneo de expressão de tais marcadores. O Tn e o sTn repetiram o mesmo padrão de expressão em praticamente todos os casos, com expressão de Tn nas células colunares mucossecretoras e de sTn nas caliciformes. O antígeno T e sua forma sialilada sT foram pouco expressos, tal como observado em lesões da mucosa gástrica<sup>(5, 7)</sup>. No estudo de Carneiro *et al.*<sup>(5)</sup>, a expressão de antígenos de carboidratos de mucinas simples permitiu discriminar MI completa de incompleta. Todavia, essa questão não se aplica ao EB, cuja MI é de tipo incompleto.

Outro aspecto que merece ser salientado diz respeito ao significado da expressão desses antígenos em células de fenótipo intestinal. De acordo com Itzkowitz *et al.*<sup>(13)</sup>, esses

antígenos expressam-se apenas no cólon fetal e podem ser interpretados como antígenos oncofetais porque se expressam nos adenocarcinomas do cólon. No cólon de pacientes com retocolite ulcerativa, a expressão de sTn em células caliciformes da mucosa aparentemente normal sugeriu maior risco de malignização<sup>(11, 13)</sup>. Até que ponto essa evidência pode ser transposta para as células caliciformes da MI no EB permanece em aberto.

O raciocínio usado com os resultados da histoquímica aplica-se aos achados imuno-histoquímicos que, por terem apresentado o mesmo padrão em todos os casos, também são ineficazes para estratificar risco entre casos de EB. Parece-nos que o EB é uma lesão absolutamente homogênea quanto à expressão de mucinas relacionadas a risco, porém com aspectos de composição fenotípica híbrida, tanto gástrica quanto intestinal. Esse aspecto ficou mais evidente quando observamos coincidência topográfica na expressão de Tn e sTn com os achados dos marcadores MUC5AC, MUC2 e SIMA, antígenos pesquisados nos mesmos casos em outro trabalho do grupo<sup>(20)</sup>. O Tn e sua forma sialilada sTn repetiram o perfil de expressão de mucinas gástricas (MUC5AC) e intestinais (SIMA e MUC2), respectivamente. Por outro lado, a expressão de sTn pode indicar que a MI incompleta e, particularmente, o EB, como conceituado

atualmente, são lesões que expressam antígenos oncofetais, tal como assinalado no cólon com retocolite ulcerativa e transformação maligna<sup>(13)</sup>.

Em conclusão, o EB, entendido atualmente como uma extensão considerável de MI reconhecível à endoscopia digestiva alta, é uma lesão homogênea quanto à expressão de sulfomucinas e dos antígenos de carboidratos simples de mucinas. Essa característica sugere que todas as lesões são de risco semelhante sob esse aspecto. Fica em aberto a discussão sobre qual a relevância do risco e qual a utilidade clínica de possíveis outros marcadores enquanto não houver estudos prospectivos realizados em grande número de pacientes, com tempo de seguimento adequado e critérios diagnósticos uniformes.

## Agradecimentos

Os autores agradecem ao Dr. Celso Reis, do Instituto de Patologia e Imunologia Molecular da Universidade do Porto (Ipatimup), Portugal, que cedeu os anticorpos para o estudo imuno-histoquímico, e à Sra. Luciene Simone Prado, técnica do Laboratório de Patologia do Instituto Alfa de Gastroenterologia, do Hospital das Clínicas da UFMG, pelo apoio técnico.

## Referências

1. ALIKHAN, M. et al. Variable pathologic interpretation of columnar lined esophagus by general pathologists in community practice. *Gastrointest Endosc*, v. 50, n. 1, p. 23-6, 1999.
2. BIAN, Y-S. et al. p53 gene mutation and protein accumulation during neoplastic progression in Barrett's esophagus. *Mod Pathol*, v. 14, n. 5, p. 397-403, 2001.
3. BODGER, K. et al. Detection of sulfated glycoproteins in intestinal metaplasia: a comparison of traditional mucin staining with immunohistochemistry for the sulfo-Lewis<sup>a</sup> carbohydrate epitope. *J Clin Pathol*, v. 56, n. 9, p. 703-8, 2003.
4. BYRNE, J.P. et al. Comparative study of intestinal metaplasia and mucin staining at the cardia and esophagogastric junction in 225 symptomatic patients presenting for diagnostic open-access gastroscopy. *Am J Gastroenterol*, v. 94, n. 1, p. 98-103, 1999.
5. CARNEIRO, F. et al. T (Thomsen-Friedenreich) antigen and other simple mucin-type carbohydrate antigens in precursor lesions of gastric carcinoma. *Histopathology*, v. 24, n. 2, p. 105-13, 1994.
6. CHUNG, Y.S. et al. Prognostic significance of T antigen expression in patients with gastric carcinoma. *Cancer*, v. 77, n. 9, p. 1768-73, 1996.
7. DAVID, L. et al. Simple mucin-type carbohydrate antigens (Tn, sialosyl-Tn and T) in gastric mucosa, carcinomas and metastases. *APMIS Suppl*, v. 27, p. 162-72, 1992.
8. DEMEESTER, S.R.; DEMEESTER, T.R. Columnar mucosa and intestinal metaplasia of the esophagus: fifty years of controversy. *Ann Surg*, v. 231, n. 3, p. 303-21, 2000.
9. FALK, G.W. Barrett's esophagus. *Gastroenterology*, v. 122, n. 6, p. 1569-91, 2002.
10. FILIPE, M.I. et al. Intestinal metaplasia types and the risk of gastric cancer: a cohort study in Slovenia. *Int J Cancer*, v. 57, n. 3, p. 324-9, 1994.
11. ITZKOWITZ, S.H. et al. Sialosyl-Tn antigen: initial report of a new marker of malignant progression in long-standing ulcerative colitis. *Gastroenterology*, v. 109, n. 2, p. 490-7, 1995.
12. ITZKOWITZ, S.H. et al. Sialosyl-Tn antigen is prevalent and precedes dysplasia in ulcerative colitis: a retrospective case-control study. *Gastroenterology*, v. 110, n. 3, p. 694-704, 1996.
13. ITZKOWITZ, S.H. et al. Expression of Tn, sialosyl-Tn, and T antigens in human colon cancer. *Cancer Res*, v. 49, n. 1, p. 197-204, 1989.
14. HSU, S.M. et al. Use of the avidin-biotin-peroxidase complex

- (ABC) in immunoperoxidase techniques: a comparison between ABC and unlabel antibody (PAP) procedures. *J Histochem Cytochem*, v. 29, p. 577-80, 1981.
15. JASS, J.R. Mucin histochemistry of the columnar epithelium of the oesophagus: a retrospective study. *J Clin Pathol*, v. 34, n. 8, p. 866-70, 1981.
  16. JASS, J.R.; FILIPE, M.I. The mucin profiles of normal gastric mucosa, intestinal metaplasia and its variants and gastric carcinoma. *Histochem J*, v. 13, n. 6, p. 931-9, 1981.
  17. JAUREGUI, H.O. et al. Mucin histochemistry of intestinal metaplasia in Barrett's esophagus. *Mod Pathol*, v. 1, n. 3, p. 188-92, 1988.
  18. KAKEJI, Y. et al. Correlation between sialyl Tn antigen and lymphatic metastasis in patients with Borrmann type IV gastric carcinoma. *Br J Cancer*, v. 71, n. 1, p. 191-5, 1995.
  19. KRISHNADATH, K.K. et al. Biomarkers in Barrett esophagus. *Mayo Clin Proc*, v. 76, n. 4, p. 438-46, 2001.
  20. LIMA, M.F.R. *Perfil fenotípico do epitélio colunar do esôfago distal e transição esofagogástrica em pacientes com doença do refluxo gastroesofágico*. Belo Horizonte, 2004. Dissertação (mestrado) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais.
  21. MONTGOMERY, E. et al. Dysplasia as a predictive marker for invasive carcinoma in Barrett esophagus: a follow-up study based on 138 cases from a diagnostic variability study. *Hum Pathol*, v. 32, n. 4, p. 379-88, 2001.
  22. PAULL, A. et al. The histologic spectrum of Barrett's esophagus. *N Engl J Med*, v. 295, n. 9, p. 476-80, 1976.
  23. PEUCHMAUR, M. et al. Mucin histochemistry of the columnar epithelium of the oesophagus (Barrett's oesophagus): a prospective biopsy study. *J Clin Pathol*, v. 37, n. 6, p. 607-10, 1984.
  24. RODRIGUES, L.G. M. et al. Metaplasia intestinal e carcinoma gástrico: correlação com os subtipos histológicos da neoplasia. *J Br Patol*, v. 37, n. 4, p. 279-86, 2001.
  25. ROTHERY, G.A. et al. Histological and histochemical changes in the columnar lined (Barrett's) oesophagus. *Gut*, v. 27, n. 9, p. 1062-8, 1986.
  26. RUGGE, M. et al. The phenotype of gastric mucosa coexisting with Barrett's oesophagus. *J Clin Pathol*, v. 54, n. 6, p. 456-60, 2001.
  27. SPECHLER, S.J.; GOYAL, R.K. The columnar-lined esophagus, intestinal metaplasia, and Norman Barrett. *Gastroenterology*, v. 110, n. 2, p. 614-21, 1996.
  28. SPICER, S.S. Diamine methods for differentiating mucosubstances histochemically. *J Histochem Cytochem*, v. 13, p. 211-34, 1965.
  29. VALLBÖHMER, D. et al. Survivin, a potential biomarker in the development of Barrett's adenocarcinoma. *Surgery*, v. 138, p. 701-7, 2005.
  30. WARSON, C. et al. Barrett's esophagus is characterized by expression of gastric-type mucins (MUC5AC, MUC6) and TFF peptides (TFF1 and TFF2), but the risk of carcinoma development may be indicated by the intestinal-type mucin, MUC2. *Hum Pathol*, v. 33, p. 660-8, 2002.
  31. WESTON, A.P. et al. Prospective evaluation of intestinal metaplasia and dysplasia within the cardia of patients with Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci*, v. 42, n. 3, p. 597-602, 1997.
  32. YAMASHITA, Y. et al. Alterations in gastric mucin with malignant transformation: novel pathway for mucin synthesis. *J Natl Cancer Inst*, v. 87, n. 6, p. 441-6, 1995.
  33. YONEZAWA, S. et al. Sialosyl-Tn antigen. Its distribution in normal human tissues and expression in adenocarcinomas. *Am J Clin Pathol*, v. 98, n. 2, p. 167-74, 1992.

---

**Endereço para correspondência**

Ana Margarida M. F. Nogueira  
 Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal,  
 Faculdade de Medicina, UFMG  
 Av. Alfredo Balena, 190 – 5º andar  
 CEP 30130-100 – Belo Horizonte-MG  
 e-mail: anog@medicina.ufmg.br