

# DETECCIÓN DE MUCINAS ÁCIDAS EN CARCINOMAS Y EN GASTROPATÍAS CRÓNICAS\*

DR. MANUEL F. SIGARAN\*\*

DRA. SONIA HERNANDEZ B.\*\*\*

## RESUMEN

La metaplasia intestinal (MI) es el denominador común en la gran mayoría de gastropatías crónicas. Por consiguiente se estudió la calidad de moco que se produjo en estos tipos de patología mediante la reacción histoquímica de diaminas ricas en hierro más azul de alcian (HID-AB) a pH de 2.5. Las mucinas colónicas típicas en MI tipo incompleta de Matsukura (J. Natl. Cancer Inst., 65: 231-'80) se tiñeron de un tinte gris oscuro dado por el HID que no fue enmascarado por el color azul claro propio del AB que se vio en la variedad completa productora de mucina no sulfatada propia del intestino delgado. Se encontró que MI acompañante a carcinoma gástrico y a pólipos adenomatosos fue en la mayoría de los casos productora de mucina sulfatada. En cambio la MI presente en los casos de úlcera péptica, así como en los de gastritis crónica atrófica fue mayormente productora de mucina no sulfatada. Es importante hacer énfasis que la separación no es tan clara en todos los casos ya que fue frecuente encontrar mezcla de ambos tintes sea en una glándula o aún en una célula.

Se postula que bien puede ocurrir que la MI productora de sialomucina sea la más frecuente en adultos asintomáticos, mayores de 40 años y que por causa desconocida se transforme gradualmente en productora de moco tipo colónico. Variedad que se asocia frecuentemente a malignización.

## SUMMARY

Intestinal Metaplasia (IM) is a common factor in most of chronic gastropaties. So far, this problem was studied in relation to the kind of mucosubstance produced according to the complete or incomplete metaplasia reported by Matsukura et al (J. Natl. Cancer Inst., 65:231-'80). It was found that the presence of sulfomucin was higher in IM accompanying gastric cancer and adenomatous polyps. Contrarily, sialomucin had been seen mainly in peptic ulcer and atrophic chronic gastritis. It must be said that there were often a mixture of both kind of mucus seen through colors dark-grey given by high iron diamine technique and light-blue by alcian blue at pH2.5. It is postulated that in adults above 40 years old, the complete metaplasia is more often found.

However by unknown reasons IM gradually switches to colonic of the incomplete metaplasia. The latter form has been related to malignant neoplasias. In consequence, it is recommended that patients with IM producing colonic mucin must get closer and periodical medical control.

\* Trabajo financiado parcialmente por Vicerrectoría de Investigación (No. 02-07-05-10) Universidad de Costa Rica y por CENDEISS.

\*\* Coordinador de Patología Experimental CENDEISS y Facultad de Medicina, Universidad de Costa Rica.

\*\*\* Patología Experimental, Facultad de Medicina, Universidad de Costa Rica.

## INTRODUCCION

Al ser descrita por Kupffer desde el siglo XIX la metaplasia intestinal (MI) y ser señalada como lesión "precancerosa" gástrica, se han publicado múltiples trabajos apoyando o rechazando tal relación. En consecuencia dicha lesión así como la gastritis crónica atrófica (GCA) con el desarro-



llo de nueva tecnología han sido estudiadas no sólo morfológica sino que histoquímicamente; por las enzimas que presenta (1) y por la clase de moco sintetizado (6, 14, 25); e inmunocitoquímicamente por los materiales antigénicos elaborados (21).

Entre las publicaciones sobre el tema es impresionante el artículo de Siurala (27) al relatar la alta relación entre gastritis crónica atrófica con el desarrollo posterior de neoplasia. En publicaciones posteriores autores ingleses y escandinavos (6, 25, 30) pudieron diferenciar con la ayuda de técnicas histoquímicas específicas, las diferentes clases de moco ácido sintetizado por las células calciformes en mucosa gástrica de los focos de MI (14). Unas células producían moco con alto contenido en sialomucinas propias del intestino delgado. Se acompañaban de borde libre "en cepillo" bien regular en las células superficiales con presencia de células de Paneth y positividad para las enzimas intestinales y la catalogaron como variedad "completa". En contraposición a la variedad "incompleta" en la que faltan algunos de los parámetros anteriores (13).

La mortalidad por cáncer gástrico en Costa Rica sigue ocupando el primer lugar entre los decesos por tumores malignos, los que a su vez ocuparon el segundo lugar entre todas las causas de muerte en 1981 (23) representando el 15.7 % y sólo por detrás del 18.2 % de las enfermedades del corazón (23). Este tumor frecuentemente es precedido por MI y por gastritis crónica atrófica (GCA), lesiones en las que se enfoca la atención del presente informe. Así como el tipo de metaplasia acompañante a lesiones conocidas de úlcera péptica gástrica, pólipo, displasia epitelial y neoplasia maligna.

## MATERIALES Y METODOS

El origen de los 58 especímenes fue de los archivos del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital México. Se colectó al azar de las piezas quirúrgicas de los últimos 4 años y de las muestras endoscópicas de los últimos tres años. Criterio para seleccionar los especímenes fue que tuviesen importante metaplasia intestinal (MI) en diferentes sectores, así como zonas con signos de atrofia de la mucosa. Para el informe de rutina del servicio, los tejidos fueron fijados en formalina neutra al 10 %, incluidos en parafina, seccionados a 6 µ de espesor y teñidos con Hematoxilina-Eosina. En los 16 casos de estómagos resecaos por úlcera péptica y los 19 también quirúrgicos, por cáncer gástrico se escogieron de 2 a 4 cortes representativos de la lesión y sus bordes así como de mucosa no tumoral pero con metaplasia y gastritis crónica en sitios cercanos o lejanos a las lesiones. Con los 10 casos de pólipos gástricos, la mayoría proveniente de biopsias endoscópicas se estableció comparación entre

los resultados de mucosa sana con la del pólipo propiamente. Finalmente están las 13 biopsias endoscópicas con diversos grados de displasia, presentando además GCA y variable desarrollo de MI.

De los bloques seleccionados de parafina se hicieron nuevos cortes de 6 µ de espesor, los que fueron sometidos a las tinciones de Acido Periódico de Schiff con azul de alcian a pH de 2.5 (PAS-AB) y la de diaminas ricas en hierro "High Iron Diamine" con azul de alcian (HID = AB) para la demostración de sulfomucinas según la técnica de Spicer (28) modificada por Matsukura (13). Las sulfomucinas toman color gris rojizo que no es enmascarado si las secciones son luego incubadas con AB para distinguir las sialomucinas. Ello sirvió de base para su clasificación y de acuerdo a la intensidad se agruparon en 1+ cuando se tiñeron de gris sólo las células superficiales y de 2+ cuando la positividad se extendió a las foveolares.

## RESULTADOS

Los cortes que se escogieron en las muestras fueron cuidadosamente seleccionados por la presencia de metaplasia intestinal (MI), la que debería estar externamente representada. Ello obedeció al interés primordial para conocer la afinidad tintorial de las células calciformes, ya que por reacciones histoquímicas es posible identificar su tipo de mucina secretada. Estas mucinas, sintetizadas por las células calciformes metaplásicas consisten de glicoproteínas complejas. La tinción de PAS-AB a pH de 2.5 distingue dos tipos principales: las mucinas neutras y las ácidas, Las neutras están presentes normalmente en la mucosa gástrica y se tiñen de color púrpura al tomar el ácido periódico de Schiff (PAS); mientras que las ácidas contenidas en las células calciformes metaplásicas, compuestas de sialomucinas y sulfomucinas son identificadas, en la misma reacción, por un marcador catiónico, que en el presente caso es el azul de alcian (AB) a pH de 2.5.

La tinción de HID-AB sirve para distinguir las mucinas ácidas sulfatadas de las no sulfatadas. En esta reacción el hierro simplemente cataliza la oxidación y la polimerización de los residuos de diamina (11). La amina que resulta con carga positiva puede entonces unirse a los grupos sulfato, que están cargados negativamente, presentes en las sulfomucinas, haciendo de esta reacción un medio discriminante para los tipos de mucinas ácidas. Punto muy importante, es que la tinción oscura, generalmente negra impartida por HID no se enmascara, al ser incubadas posteriormente las secciones con AB, sustancia color azul claro tomado por las sialomucinas.

Cuadro 1

**COMPORTAMIENTO DE TINCIÓN DE MUCINAS SULFATADAS EN CASOS DE ULCERA PEPTICA GASTRICA**

NO. CASO	EDAD	SEXO	PAS-AB	HID-AB
1	56	M	++	-
2	46	M	-	-
3	58	M	++	++
4	52	F	++	+
5	36	M	++	-
6	52	M	++	-
7	49	F	+	+
8	52	M	++	-
9	75	F	++	-
10	59	F	++	-
11	77	F	-	-
12	71	F	++	++
13	52	F	++	-
14	51	M	++	-
15	42	M	+	+
16	33	M	++	-

**ULCERA PEPTICA GASTRICA**

Se escogieron 16 casos, todos operados y adultos, 9 masculinos y 7 femeninos, con edades que oscilaron entre los 33 a los 77 años. La cirugía tuvo indicación de urgencia en 4 casos, 3 por perforación y el restante por hemorragia importante a repetición; un quinto caso también operado fue por estenosis del píloro y los 10 restantes por su cronicidad y tratamiento médico inefectivo.

Puede notarse en el cuadro 1, que 14 de los 16 casos (87 %) presentaron metaplasia intestinal con mucinas ácidas positivas a la reacción de PAS-AB. De ellos, 12 clasificadas con ++ y dos con +, al presentar marcas sólo en el epitelio superficial. Al emplear la técnica de HID-AB el resultado fue completamente diferente (Fig. 1) con sólo cinco positivos (31 %), de los cuales tres lo fueron débilmente tomando la tinción sólo las células superficiales.

**CANCER GASTRICO**

La localización tumoral fue predominantemente en el antro píloro, a lo largo de la curvatura menor, diagnóstico previamente hecho con la biopsia endoscópica.

Cuadro 2

**TINCIÓN DE MUCINAS ACIDAS EN TEJIDO TUMORAL Y "SANO" DE ESTOMAGOS RESECADOS POR NEOPLASIA MALIGNA**

No. CASO	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO PATOLOGICO	PAS-AB		HID-AB	
				TUMOR	SANO	TUMOR	SANO
1	77	F	LINFOMA	-	-	-	-
2	74	F	ADENOCARCINOMA EXPANSIVO	-	+	-	+
3	63	M	ADENOCARCINOMA EXPANSIVO	-	+	-	+
4	69	M	ADENOCARCINOMA EXPANSIVO	-	+	-	+
5	54	M	ADENOCARCINOMA EXPANSIVO	+	++	-	+
6	64	M	ADENOCARCINOMA EXPANSIVO	+	+	-	+
7	34	M	ADENOCARCINOMA I.M. EXPANSIVO	++	++	+	++
8	74	F	ADENOCARCINOMA INFILTRATIVO	+	++	+	+
9	73	F	ADENOCARCINOMA S.C.	-	-	-	-
10	66	F	ADENOCARCINOMA EXPANSIVO	-	++	-	++
11	68	F	ADENOCARCINOMA INFILTRATIVO	+	++	+	+
12	62	M	ADENOCARCINOMA INFILTRATIVO	++	-	-	-
13	70	M	ADENOCARCINOMA S.C.	-	++	-	+
14	50	M	ADENOCARCINOMA EXPANSIVO	+	+	+	+
15	48	M	ADENOCARCINOMA S.C.	+	++	+	+
16	54	M	ADENOCARCINOMA INFILTRATIVO	-	+	-	-
17	60	M	ADENOCARCINOMA EXPANSIVO	+	++	++	+
18	53	M	ADENOCARCINOMA S.C.	+	++	-	++
19	59	M	ADENOCARCINOMA EXPANSIVO	+	++	++	++

I.M.= Intra-mucoso; S.C. Sin clasificar.



De los 19 pacientes (Cuadro 2), 13 fueron masculinos y 6 femeninos conservando en Costa Rica la proporción en cuanto al sexo reportado para este tipo de tumor (25). Así mismo, las edades oscilaron entre los 34 a los 77 años. En cuanto a la clasificación de esas neoplasias, en 10 casos fue de tipo intestinal o expansivo (52 %); 4 (21 %) de tipo difuso o infiltrativo; 4 (21 %) sin clasificar y 1 (6 %) clasificado finalmente como linfoma. En 16 de las 19 muestras (84 %) de mucosa no tumoral y en 11 (57 %) tumores se encontró que en grado variable mucinas ácidas no sulfatadas fueron detectadas por PAS-AB. En cambio 15 (78 %) focos de células metaplásicas acompañantes a los tumores y 7 (36 %) neoplasias sintetizaron sulfomucinas, aunque pudo ser notado en las áreas de MI acompañante a las neoplasias que aún los 4 casos clasificados como negativos al moco colónico y positivos al PAS-AB, presentaron un tinte azul claro con leve reflejo grisáceo, indicio de producción débil de sulfomucinas (Fig. 2). Por consiguiente, hay células o unidades glandulares que pueden producir ambas clases de moco, variando su intensidad (Fig. 2). Es así que se han visto lagos de moco celeste y flotando en ellos, células en anillo de sello con citoplasma grisáceo indicador de alto contenido en mucinas sulfatadas.

### POLIPOS GASTRICOS

Cuatro de las 10 neoplasias fueron extirpadas quirúrgicamente por patología gástrica maligna de fondo. Los restantes 6 fueron biopsias endoscópicas. Los pacientes fueron adultos de ambos sexos con edades entre los 54 a los 86 años (Cuadro 3).

De los 5 pólipos adenomatosos, tres de ellos fueron acompañantes de adenocarcinoma, aunque sin poder establecer que los tumores se iniciaran en una de esas formaciones. Los otros dos pólipos fueron solitarios y en todos siempre hubo focos de displasia. Se demostró mucinas sulfatadas sea en la vecina mucosa metaplásica o en los 5 adenomas (Fig. 3).

Los 3 pólipos hiperplásicos presentaron escasas células caliciformes en el epitelio metaplásico adyacente pero no se encontraron en las neoformaciones. Las sialomucinas y las mucinas neutras fueron visualizadas más ampliamente. Finalmente uno de los dos pólipos sin clasificar presentó mucinas de tipo colónico y el otro sialomucinas.

### GASTRITIS CRONICA ATROFICA

Los 13 pacientes con esta patología acudieron al área de endoscopia por molestias digestivas altas habiendo sido vistas previamente en áreas de medicina general o de gastroenterología. Úlcera pilórica antral o de cuerpo fue acompañante en 6 pacientes, mientras los restantes 7 pacientes no presentaron otra patología gástrica acompañante.

Cuadro 3

### REACCION TINTORIAL DE POLIPOS GASTRICOS A SIALOMUCINAS Y A SULFOMUCINAS

CASO No.	EDAD	SEXO	TIPO DE POLIPO	PAS-AB		HID-AB	
				MS	T	MS	T
1	68	M	SC	-	+	-	+
2	76	M	A	++	+	+	+
3	61	M	A	++	+	+	+
4	73	F	A	+	-	+	-
5	68	F	H	+	+	+	-
6	76	F	A	++	+	++	-
7	60	M	H	-	-	-	-
8	86	F	A	-	++	-	+
9	54	M	SC	+	-	-	-
10	70	M	H	+	+	+	-

A = Adenomatoso; H = Hiperplásico; MS = Mucosa sana. SC = sin clasificar.

Las sulfomucinas (Fig. 4) sólo pudieron ser demostradas con intensidad variable en 8 de los 13 casos (Cuadro 4) o sea el 61 %. En cambio las sialomucinas fueron vistas en 12 de los 13 especímenes (92 %). La biopsia negativa fue debido a la ausencia de células caliciformes.

Cuadro 4

### REACCION HISTOQUIMICA DE MUCINAS ACIDAS EN BIOPSIAS GASTRICAS CON GASTRITIS CRONICA ATROFICA

No. CASO	EDAD	SEXO	PAS-AB	HID-AB
1	75	F	++	++
2	28	M	+	-
3	70	F	++	+
4	69	M	+	+
5	61	F	-	-
6	65	M	++	-
7	65	F	++	-
8	70	M	+	+
9	60	F	++	+
10	49	M	+	+
11	73	F	++	++
12	41	M	++	++
13	65	M	++	-

### DISCUSION

Con la aparición por múltiples causas de MI en la mucosa gástrica se establece simultáneamente una sustitución de las mucinas neutras propias de células mucosas gástricas,

## ULCERA PEPTICA

Foto 1a.

Porción de mucosa gástrica que presenta glándulas metaplásicas con células caliciformes positivas a AB pero negativas a las diaminas y que se tiñeron de color azul claro.  
Tinción HID-AB; aumento original de 40X.

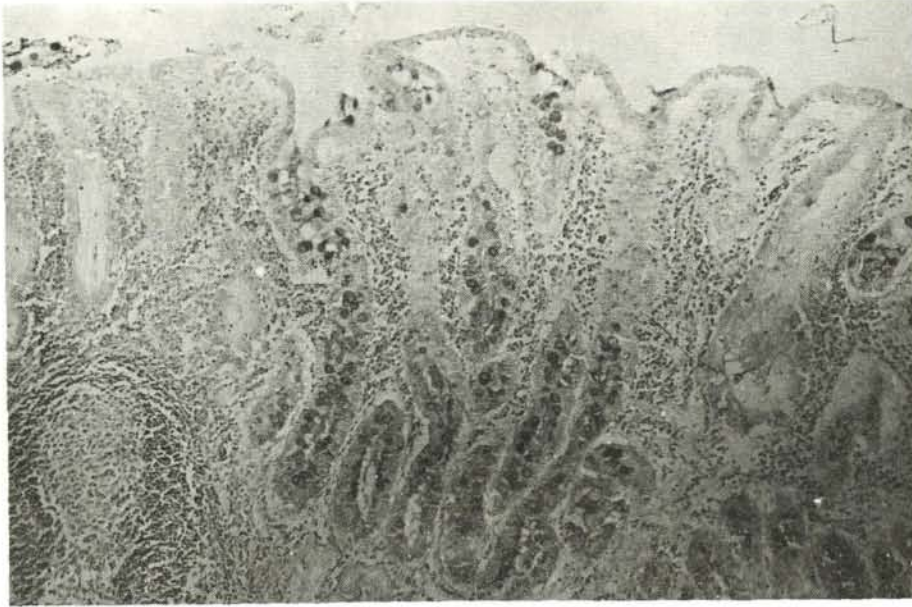
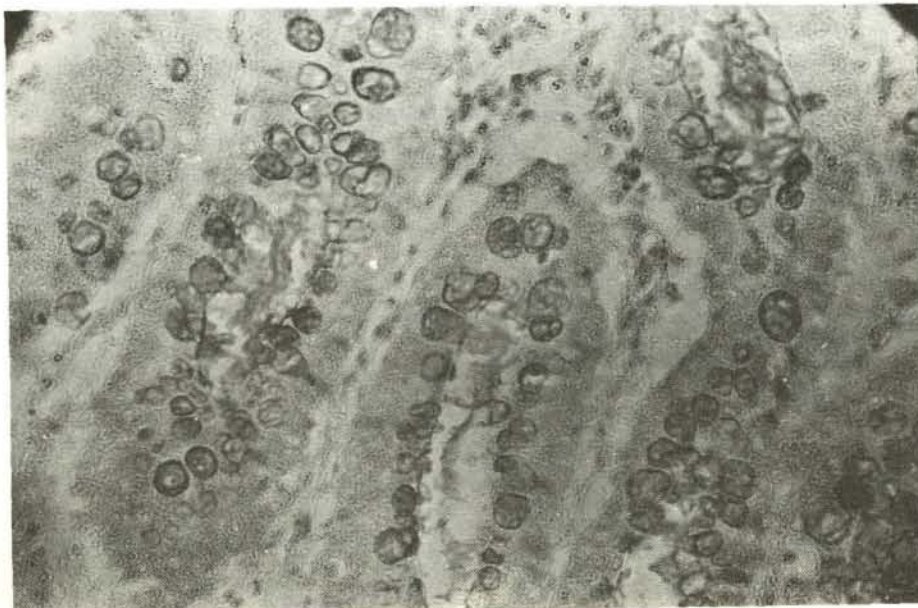


Foto 1b.

Las glándulas metaplásicas de la fotografía anterior presentan numerosas células caliciformes con tinte más oscuro.  
Tinción HID-AB; aumento original de 400X.





## CARCINOMA GASTRICO

Foto 2a.

Vista panorámica de mucosa gástrica con focos de adenocarcinoma productor de mucinas ácidas (en color azul). Las glándulas mucosas adyacentes normales toman tinte púrpura, representativo de mucinas neutras. Tinción de PAS-AB a pH 2.5, aumento original 40X.



Foto 2b.

El mismo campo teñido con la técnica de HID-AB, la cual colorea en azul pálido las sialomucinas de tipo intestino delgado y en tinte pardo las sulfomucinas de tipo colónico. Aumento original 40X.



Foto 2c.

El área central de la foto anterior en donde se aprecia lago de moco (en ángulo inferior izquierdo) y glándula metaplásica con ambos tipos de moco en el margen inferior. Coloración HID-AB. Aumento original 250X.

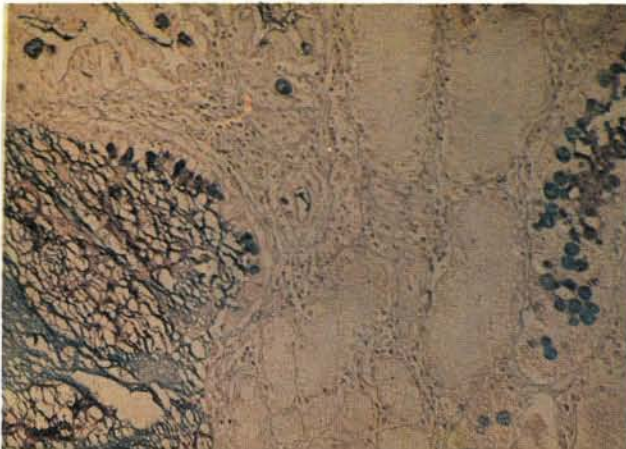


Foto 2d.

Diferente campo del mismo caso con lago tumoral predominantemente de sulfomucinas y células metaplásicas con ambos tipos de moco. Tinción HID-AB; aumento original 250X.



## POLIPO ADENOMATOSO

Foto 3a.

Pólipo adenomatoso que presenta células caliciformes productoras de mucina sulfatada dispuestas en la periferia y en el límite de la mucosa sana. Tinción HID-AB; aumento original 100X.

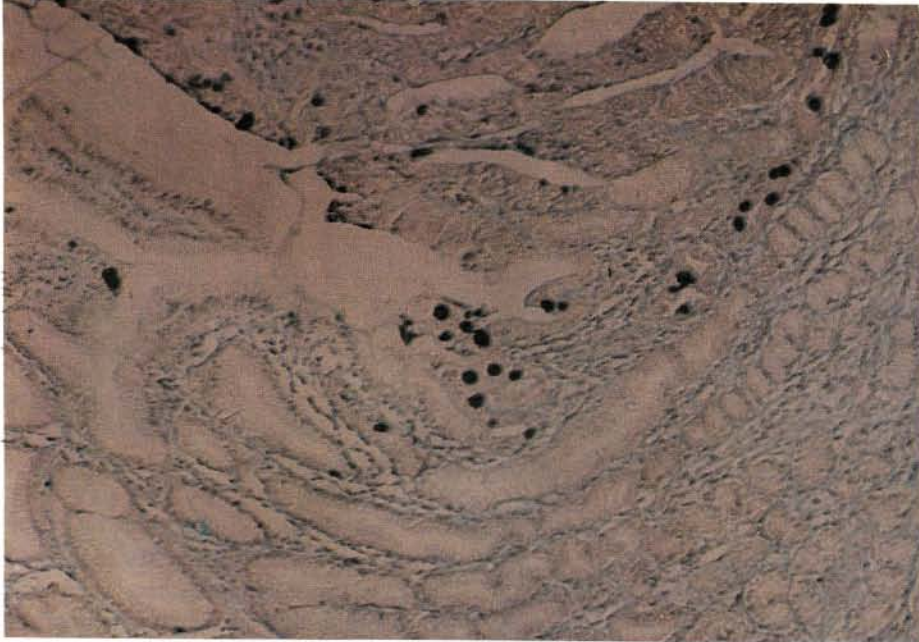
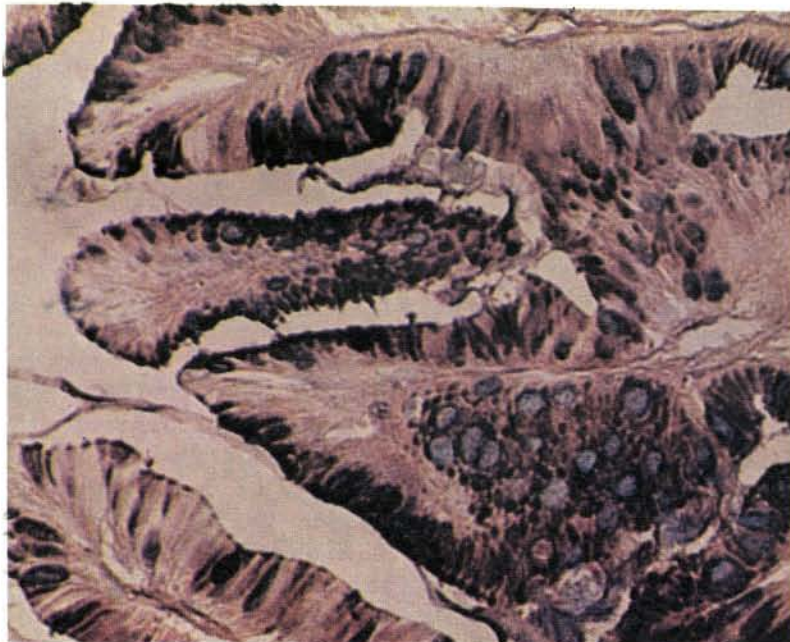


Foto 3b.

Area de pólipo adenomatoso de la foto anterior en donde prácticamente es un carcinoma papilar. Puede notarse el claro predominio de las sulfomucinas en color pardo sobre las sialomucinas en color azul. Tinción HID-AB; aumento original 400X.





## GASTRITIS CRONICA ATROFICA

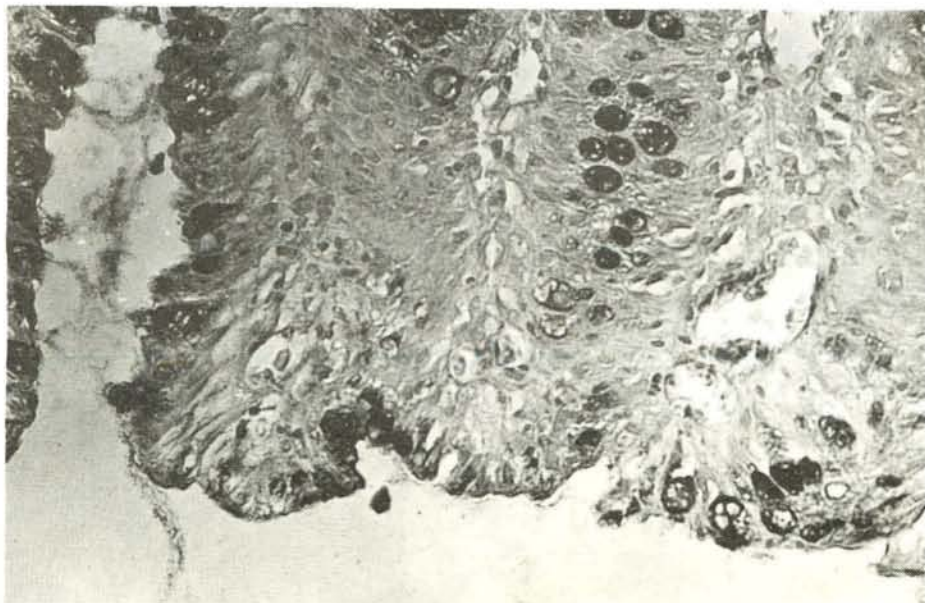
Foto 4a.

Biopsia gástrica diagnosticada como displasia gástrica en área de gastritis crónica atrófica. Puede apreciarse glándulas metaplásicas en epitelio superficial y en el glandular, el moco ácido de las células caliciformes toma un tinte oscuro. Tinción HID-AB; aumento original de 40X.



Foto 4b.

Mismo espécimen en donde las células caliciformes positivas a moco de tipo colónico son las más oscuras y las que producen sialomucinas son más claras. Aumento original de 250X.





por mucinas ácidas sulfatadas o no sulfatadas, típicas del colon del intestino delgado respectivamente. Tal alteración es detectada por la tinción de mucinas sulfatadas de diaminas con alto contenido de Hierro (12, 13, 23, 28). De tal manera, en los últimos años se ha hecho énfasis en la heterogeneidad de la MI acompañante a diversas gastropatías degenerativas y proliferativas. Se ha relacionado la mayor frecuencia a la variedad de metaplasia "completa" con patología de fondo benigna y la variedad de metaplasia "incompleta" con patología maligna (2, 14, 25).

Ya que la metaplasia intestinal "completa" es la acompañante usual a la úlcera péptica (30) con producción de las enzimas propias del intestino delgado y de sialomucinas, ha sido la variedad encontrada primordialmente en los 16 casos presentados. Sin embargo en 5 estómagos se encontró, con diverso grado de intensidad, sulfomucinas en células caliciformes lo que hace suponer que aún en presencia de este tipo de patología de fondo, es posible que hayan células productoras de moco de tipo colónico. A pesar de lo anterior creemos que es factible colocar este tipo de metaplasia como variedad "completa" ya que estuvo acompañada de los otros parámetros morfológicos: borde en cepillo bien establecido, células de Paneth (14) y ausencia de signos atróficos. Es posible que en este tipo de metaplasia la mucina ácida esencialmente no sulfatada sea transformada gradualmente hacia la del tipo colónico, evidenciado por la mezcla de los colores negro y azul del moco con la tinción de HID-AB. Postúlese así que las células mucosas superficiales productoras inicialmente de moco neutro pueden gradualmente producir sialomucinas cuya evidencia morfológica se presenta con la mezcla de ambos mocos con la tinción de PAS-AB a pH de 2.5, y que también ha sido demostrado ultraestructuralmente bajo forma de gránulos citoplásmicos grandes y claros positivos a PAS-AB y gránulos pequeños y oscuros sólo positivos al PAS.

Nuestro resultado en los 18 casos de adenocarcinoma gástrico concuerdan a los citados previamente en cuanto al alto contenido de sulfomucinas demostrables con la tinción de diaminas (4, 11, 18, 22, 25). Estos resultados han sido constantes en los diversos cortes escogidos para el análisis final de cada espécimen quirúrgico. En la mucosa metaplásica adyacente a los tumores se encontró presencia de sulfomucinas en 15 de las 19 neoplasias y en el foco metaplásico del paciente restante sólo se demostró sialomucinas. Estas áreas además fueron más extensas y con mayor cantidad de moco en aquellos casos en los cuales la mucosa gástrica no metaplásica presentó marcados signos de atrofia y que fueron mayormente vistos en los tumores de tipo difuso (10) o de tipo infiltrativo (15). A su vez los lagos de moco presentaron mezcla de ambos tipos de mucina, aunque las células tumorales secretoras tenían predominio sobre una u otra. En cambio aquellos otros especímenes con tumores bien diferenciados, con mucosa gástrica sin signos de atrofia y con focos de MI catalogados como variedad III de Matsukura (4) la frecuencia de sulfomucinas fue más directa, localizán-

dose hacia las células foveolares o en las superficiales. Además, las células tumorales propiamente perdieron su capacidad de formar mucinas.

En caso que la relación gastritis crónica atrófica / adenocarcinoma tipo difuso o infiltrativo sea frecuente, bien podría servir como un indicio para el diagnóstico diferencial con linfoma gástrico. Es decir; células redondas de tipo linfoide infiltrando mucosa sin atrofia podría ser sugestivo de linfoma.

Aunque la serie de pólipos gástricos presentada es pequeña, la clase de mucina sintetizada ha sido más sugestiva de malignidad en 4 de los 5 casos de formación adenomatosa, ya que además presentaban, como ha sido reportado pequeños focos displásicos (7,9), Johansen (9) encontró 25 casos de pólipos adenomatoso en 455 estómagos reseca-dos (5.6 %); juzgó que eran "adenomas malignizados". En nuestros especímenes se encontró pólipos y cáncer en 3 de los 5 pólipos adenomatosos, resultando acorde al de otros reportes (7, 9, 20) y que bien corresponde al cáncer temprano de Tipo I ó IIa de la nomenclatura Japonesa, o también al tumor descrito por Johansen (8).

Siurala et al en 1966 (21) publicaron una serie de casos de gastritis atrófica, de los cuales un número elevado se malignizó en un período de seguimiento de 10 a 15 años. Todos estos casos presentaron además de cambios atróficos, signos de displasia celular. Pero no fue sino hasta 1971 que Nagayo (19) hizo la primera gradación en 5 clases, apareciendo posteriormente otras (3, 5, 16).

Siguiendo los lineamientos morfológicos de displasia, hemos recogido 13 casos diagnosticados por biopsia endoscópica. Es importante hacer notar la positividad a mucinas de tipo colónico en 8 áreas metaplásicas de otras tantas muestras y que se ha incrementado en biopsias posteriores sin acentuarse las atipias. Un problema es que este fenómeno es relativamente raro y los diferentes reportes son sobre pequeño número de casos (2).

En el esquema ideal de estas alteraciones propuesto por Correa (2), así como en la secuencia de alteraciones del microambiente gástrico de Tannenbaum (29), modificado en este informe creemos que para el adenocarcinoma de tipo intestinal o expansivo, puede ser la secuencia seguida, para terminar con la aparición de la neoplasia final. Queda aún por conocer en una serie grande de casos de MI en Costa Rica si esto es cierto; así como, bajo qué circunstancias las mucinas colónicas van reemplazando gradualmente a las sialomucinas o si tal sustitución se produce.

Como fin práctico, la demostración de estas mucinas ácidas puede ser de importancia en el ejercicio de la patología diaria diagnóstica.



**PROBABLE RELACION DE LA METAPLASIA  
INTESTINAL AL CARCINOMA GASTRICO**

TIPO DE LESION	PRODUCTO SECRETADO
Gastritis crónica atrófica con metaplasia intestinal.	
Tipo Intestino delgado "Completa"	Sialomucinas
Tipo Intestino Grueso "Incompleta"	Sulfomucinas
Displasia	Sulfomucinas más
Carcinoma Intramucoso	Sialomucinas

**BIBLIOGRAFIA**

- Abe, M., N. Ohuchi, and H. Sakano, Enzyme Histo- and Biochemistry of Intestinalized Gastric Mucosa. *Acta Histochem. Cytochem.*, 1974. 7:282-88.
- Correa, P., The Gastric Precancerous Process. *Cancer Surveys*, 1973. 2:438-50.
- Cuello, C., P. Correa, G. Zarama, J. López, J. Murray, and G. Gordillo. Histopathology of Gastric Dysplasias. Correlations with Gastric Juice Chemistry. *Amer. J. Surg. Pathol.*, 1979. 3:451-500.
- Grigioni, W., M. Miglioli, D. Santini, M. Vanzo, A. Piccaluga, and L. Barbara, 1983. Histochemistry of Mucins and Carcinogenic Sequence A Study of Some Gastric and Colorectal Lesions. 1973. En: *Precancerous Lesions of the Gastrointestinal Tract*, edited by P. Sherlock, B.C. Morson, L. Barbara, and U. Veronesi, pp. 127-35. Raven Press, New York.
- Jass, J.R., A Classification of Gastric Dysplasia. *Histopathol.* 1983. 7: 181-93.
- Jass, J.R., and M.I. Filipe, A Variant of Intestinal Metaplasia Associated with Gastric Carcinoma: A Histochemical Study. *Histopathol.* 1979. 3: 191-99.
- Jass, J.R., and M.I. Filipe, Sulphomucins and Precancerous Lesions of the Human Stomach. *Histopathol.* 1979. 4:271-79.
- Johansen, A., Elevated Early Gastric Carcinoma. Differential Diagnosis as Regards Adenomatous Polyps. *Pathol. Res. Pract.* 1979. 164:316-30.
- Johansen, A., Gastric Polyps: Pathology and Malignant Potential. En: *Precancerous Lesions of the Gastrointestinal Tract*, edited by P. Sherlock, B.C. Morson, L. Barbara, and U. Veronesi, pp. 73. pp. 171-88. Raven Press, New York.
- Lauren, P., The Two Histological Main Types of Gastric Carcinoma: Diffuse and so-called Intestinal Type Carcinoma. An Attempt at a Histological Classification. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* 1965. 64:31-49.
- Lee, R.G., Mucins in Barrett's Esophagus: A Histochemical Study. *Amer. J. Clin. Pathol.* 1984. 81:500-03.
- Lev, R., and S.S. Spicer. A Histochemical Comparison of Human Epithelial Mucins in Normal, and Hypersecretory States Including Pancreatic Cystic Fibrosis. *Amer. J. Pathol.* 1965. 46:23-47.
- Matsukura, N., T. Kawachi, T. Sugimura, T. Ohnuki, M. Higo, M. Itabashi, T. Hirota, and H. Kitaoka, Variety of Phenotypical Expressions of Intestinal Marker Enzymes and Mucin in Human Stomach Intestinal Metaplasia. *Acta Histochem. Cytochem.* 1980. 13:499-507.
- Matsukura, N., K. Suzuki, T. Kawachi, M. Aoyagi, T. Sugimura, H. Kitaoka, H. Numajiri, A. Shirota, M. Itabashi, and T. Hirota. Distribution of Marker Enzymes and Mucin in Intestinal Metaplasia to Minute Gastric Carcinomas. *J. Natl. Cancer Inst.* 1970. 65:231-40.
- Ming, S.-C. Gastric Carcinoma. A Pathobiological Classification. *Cancer.* 1977. 39:2475-85.
- Ming, S.-C. Dysplasia of Gastric Epithelium. *Frontiers Gastrointest. Res.* 1979. 4:164-72.
- Ming, S.-C., H. Goldman, and O.G. Freiman. Intestinal Metaplasia and Histogenesis of Carcinoma in Human Stomachs. Light and Electro Microscopic Study. *Cancer.* 1967. 20: 1418-29.
- Montero, C., and D.I. Segura. Retrospective Histochemical Study of Mucosubstances in Adenocarcinomas of the Gastrointestinal Tract. *Histopathol.* 1980. 4:281-91.
- Nagayo, T. Histological Diagnosis of Biopsied Gastric Mucosae with Special Reference to that of Borderline Lesions. *Gann (Monogr.) Cancer Res.* 1971. 11:245-56.
- Nagayo, T. Early Hystogenesis of Human Gastric Carcinoma. En: *Gastric Cancer. Etiology and Pathogenesis*, edited by C.G. Pfeiffer. Gerhard Witzstroek Publishing House, New York, Baden-Baden, Cologne. 1979. pp. 128-38.
- Nardelli, J., J. Bara, B. Rosa, and P. Burtin. Intestinal Metaplasia and Carcinomas of the Human Stomach: An Immunohistological Study. *J. Histochem. and Cytochem.* 1983. 31:366-75.
- Pagnini, C.A., and M. Rugge. Gastric Cancer: Problems in Histogenesis. *Histopathol.* 1983. 7:399-706.
- Registro Nacional de Tumores. Defunciones por Tumor Maligno Costa Rica, 1972-1981. Depto. Estadística, Unidad Sectorial Planificación. Ministerio de Salud, 14 págs. 1983.
- Sheahan, D.G., and H.R. Jervis. Comparative Histochemistry of Gastrointestinal Mucosubstances. *Amer. J. Anat.* 1976. 146:103-29.
- Sierra, R., and R. Barrantes. Epidemiology and Ecology of Gastric Cancer in Costa Rica. *Bull Pan Amer. Health Organ.* 1983. 17:343-54.



26. Sipponen, P., M. Kekki, and M. Siurala. Atrophic Chronic Gastritis and Intestinal Metaplasia in Gastric Carcinoma. Comparison with a Representative Population Sample. *Cancer* 1983. 52:1062-68.
27. Siurala, M., K. Varis, and M. Wiljasalo. Studies of Patients with Atrophic Gastritis: A 10-15 year Follow-up. *Scand. J. Gastroenterol.* 1966. 1:40-48.
28. Spicer, S.S. Diamine Methods for Differentiating Mucosubstances Histochemically. *J. Histochem. and Cytochem.* 1965. 13:211-34.
29. Tannenbaum, S.R. N-Nitroso Compounds: A Perspective on Human Exposure. *Lancet.* 1983. 8235:629-32.
30. Teglbjaerg, P.S., and H.O. Nielsen. "Small Intestinal Type" and "Colonic Type" Intestinal Metaplasia of the Human Stomach, and Their Relationship to the Histogenetic Types of Gastric Adenocarcinoma. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* 1978. 86: 351-55.

#### AGRADECIMIENTO

A los señores Alberto Delgado y Gerardo Agüero, por su constancia, entusiasmo y credibilidad en la preparación del material; a la Sra. Vera Virginia Muñoz Monge, por su buena voluntad y paciencia con que aceptó mecanografiar el manuscrito y enmendar repetidas veces **nuestros errores.**