

# CAPÍTULO 12

.....

## Trato Gastrointestinal

### **Carmen Liane Neubarth Estivallet**

Médica patologista do laboratório Instituto de Patologia de Porto Alegre e professora das disciplinas de Patologia Médica I e Patologia Médica II na Universidade de Passo Fundo.

Telefone: (54) 99636-0974

E-mail: [carmen@estivallet.com](mailto:carmen@estivallet.com)

### **Débora Figueiró Aldabe**

Médica patologista do laboratório Patologistas Reunidos de Porto Alegre e médica legista do Instituto Geral de Perícias do Rio Grande do Sul

Telefone: (51) 98151-2777

E-mail: [deboraldabe@gmail.com](mailto:deboraldabe@gmail.com)



## 12.1 Introdução

O trato gastrointestinal (TGI) é alvo frequente de sinais e sintomas relatados pelo paciente no dia-a-dia do consultório médico. Constituído por um tubo oco composto por diferentes órgãos conectados, apresentando anatomia, histologia e funções distintas que se complementam, tem objetivo de promover uma adequada digestão, absorção e excreção dos alimentos, além de exercer papel na proteção do organismo. É formado por esôfago, estômago, intestino delgado, cólon, reto e canal anal, sendo de suma importância compreender as particularidades de cada componente para entender as patologias específicas de cada órgão.

## 12.2 Esôfago

### 12.2.1 Anatomia e histologia

É uma estrutura tubular muscular que conecta a faringe ao estômago, dividida em três partes de acordo com sua localização (cervical, torácica e abdominal). Tem o objetivo de impulsionar o bolo alimentar até o estômago. Constituída por mucosa, submucosa, muscular própria e adventícia (tecido conjuntivo periesofágico), não possui serosa. A mucosa divide-se em: epitélio escamoso não queratinizado delimitado por uma camada basal, lâmina própria ricamente vascularizada, composta por tecido conjuntivo frouxo e muscular da mucosa. A muscular própria é constituída por uma camada circular interna e outra longitudinal externa, essa última considerada o limite verdadeiro do esôfago.

### 12.2.2 Anomalias congênitas e doenças obstrutivas

#### 12.2.2.1 Atresia

Tipo mais comum de anomalia congênita, ocorre em cerca de 1 a cada 3.000/4.000 nascidos vivos. É definida como a interrupção do trajeto esofágico podendo ter uma ou mais fístulas para a traqueia. Apesar de rara, é importante de ser reconhecida por sua repercussão clínica, ser passível de correção cirúrgica e poder estar relacionada com outras anormalidades congênitas em outros órgãos. Seus sintomas incluem tosse, regurgitação e cianose. Demais anomalias congênitas incluem estenose, obstrução, duplicação e cistos.

#### 12.2.2.2 Acalasia

Desordem motora rara do esôfago onde ocorre dificuldade no relaxamento do esfíncter esofágico inferior e diminuição ou ausência da peristalse normal. Sintomas comuns incluem disfagia, dor torácica e regurgitação. Pacientes com diagnóstico de acalásia parecem ter um maior risco de desenvolver Carcinoma de Células Escamosas, além de esôfago de Barret e Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE).

#### 12.2.2.3 Ectopias

São definidas como a presença de tecido de determinado órgão fora de sua localização habitual. A ectopia gástrica é a mais comumente encontrada no esôfago, podendo causar disfagia e pirose. Outras ectopias encontradas no esôfago incluem: ectopia pancreática e ectopia de glândulas sebáceas.

## 12.2.3 Doenças inflamatórias, infecciosas e vasculares

### 12.2.3.1 Varizes esofágicas

Vasos dilatados submucosos decorrentes da hipertensão portal que induz a formação de circulação colateral, sendo que a principal causa é cirrose hepática, correspondendo por 90% dos casos, geralmente secundária ao alcoolismo. A esquitossomose hepática é a segunda causa de varizes esofágicas no mundo. Na endoscopia, vasos projetados para a luz do esôfago são visualizados. Microscopicamente, dilatação vascular submucosa com hemácias no interior é observada. O tratamento visa prevenir a ocorrência de sangramento em pacientes com diagnóstico firmado e, em casos onde já houve episódio de hemorragia digestiva, evitar a recorrência. O sangramento das varizes é a principal complicação, sendo considerada uma emergência médica, com quadro de hemorragia maciça, que pode levar a morte em até 50% dos casos.

### 12.2.3.2 Esofagite por refluxo

A Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) é definida como o refluxo anormal de material gástrico, duodenal ou biliar para o esôfago, sendo a causa mais frequente de esofagite. Ocorre devido ao relaxamento anormal do esfíncter esofágico inferior que permite o retorno de conteúdo gástrico. Os sintomas incluem pirose, disfagia, regurgitação, dor retroesternal e tosse, aparecendo como queixas frequentes na prática clínica. Alguns fatores de risco predispõem a DRGE como obesidade, ingestão de álcool, tabagismo, hérnia hiatal e gestação.

O epitélio escamoso do esôfago é especialmente suscetível ao refluxo ácido, o que leva a alterações epiteliais. Na endoscopia pode-se apresentar com achados endoscópicos normais, passando por leve hiperemia e edema da mucosa, e, em casos mais graves, erosões e ulcerações. No exame anatomopatológico, os achados são diversos e não específicos de DRGE, podendo-se observar hiperplasia das células da camada basal, alongamento das papilas, infiltrado inflamatório intraepitelial com eosinófilos ocasionais, espongiose (edema intercelular), erosão e ulceração em alguns casos. Quando observados, os eosinófilos constituem um importante indício para o diagnóstico, sendo necessário diagnóstico diferencial com esofagite eosinofílica (ver adiante).

Uma complicação importante da esofagite por refluxo é o esôfago de Barret (ver adiante).

### 12.2.3.3 Esofagite eosinofílica

O aumento de eosinófilos intraepiteliais é descrito como Esofagite Eosinofílica. Pode ocorrer em crianças e adultos e está relacionada a processos alérgicos e intolerâncias alimentares, sendo necessária correlação clínica e anatomopatológica para o diagnóstico definitivo. Os achados endoscópicos incluem: edema, anéis esofágicos circulares, sulcos longitudinais, áreas esbranquiçadas, estenose e friabilidade da mucosa. Na histologia, esofagite com aumento de eosinófilos intraepiteliais é a marca característica, geralmente com contagem superior a 15 eosinófilos por campo microscópico de grande aumento (40x), podendo formar microabscessos eosinofílicos (grupos de eosinófilos na superfície epitelial), além de apresentar hiperplasia de células da camada basal e fibrose da lâmina própria.

### 12.2.3.4 Esofagite infecciosa

Diversos patógenos podem causar um processo inflamatório na mucosa do esôfago e

devem ser levantados como hipótese diagnóstica, principalmente em pacientes com algum grau de imunodepressão. A candidíase é a principal causa de esofagite infecciosa, causada por um fungo (*Candida albicans*), apresenta-se na endoscopia como múltiplas placas brancas ao longo da superfície epitelial. Na histologia, observa-se processo inflamatório fibrinosuprativo - fibrina, restos celulares necróticos e células inflamatórias (principalmente neutrófilos) - podendo haver erosão/ulceração epitelial. Na coloração de Grocott, é possível a visualização de pseudo-hifas e esporos em meio a mucosa escamosa (Figura 12.1).

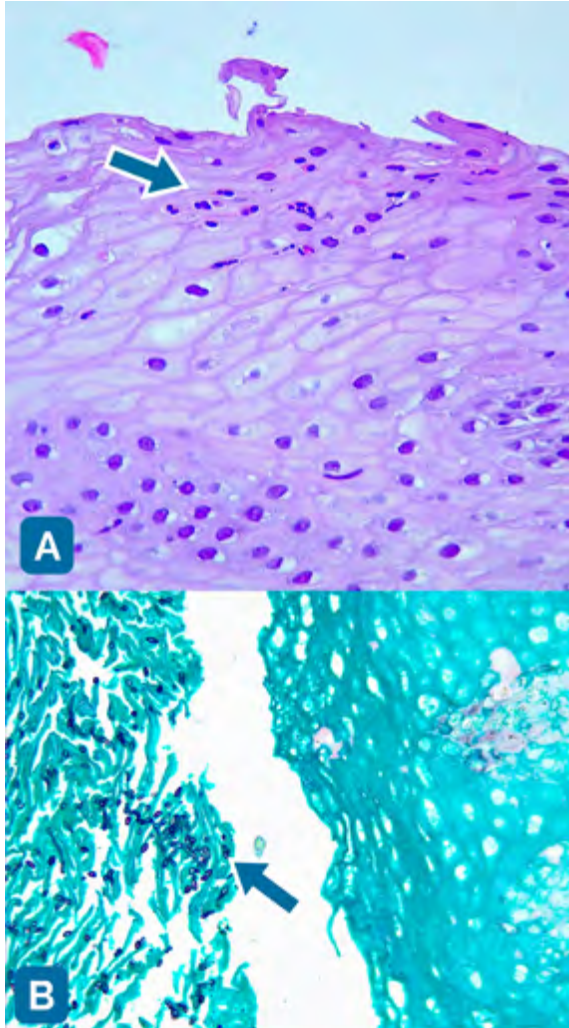


Figura 12.1: Esofagite infecciosa por *Candida sp.* A. Mucosa escamosa esofágica com processo inflamatório crônico superficial (seta preta). B. Coloração de Grocott evidenciando pseudohifas e esporos na superfície epitelial (seta preta).

O citomegalovírus (CMV) e o herpes simplex vírus (HSV) constituem importantes causas de esofagites infecciosas virais. Na endoscopia, apresentam-se como úlceras na mucosa esofágica. Histologicamente, é observada ulceração com denso processo inflamatório fibrinosupurativo e o aumento característico das células causada por inclusões basofílicas intranucleares virais, por vezes com halo claro ao redor. O CMV está presente no endotélio capilar e células estromais na base da úlcera e o HSV no epitélio escamoso da úlcera, podendo conter multinucleação e amoldamento nuclear. A confirmação do agente infeccioso pode ser feita por imuno-histoquímica.

### 12.2.3.5 Esôfago de Barret

O esôfago de Barret (EB) constitui uma importante complicação da DRGE, principalmente pelo seu potencial de malignidade, que aumenta potencialmente quando há algum grau de displasia presente. Em alguns estudos, até 55% das displasias de alto grau evoluem para neoplasia em um período de 5 anos. Por esse motivo, pacientes com o diagnóstico de EB devem ser acompanhados e realizar endoscopias periódicas, de acordo com os achados anatomopatológicos. O exame endoscópico revela área de coloração salmão junto a transição esôfago-gástrica de pelo menos 1 cm. Na microscopia, a mucosa escamosa esofágica é substituída por epitélio do tipo intestinal (metaplasia intestinal) com células caliciformes, melhor evidenciadas com colorações para mucina como o PAS e o Alcian Blue. Focos de displasias de baixo e alto grau podem ser vistos, identificados pela presença de atipias citológicas, com núcleos mais alongados, hiper cromáticos, irregulares e aumentados de tamanho, perda da polaridade nuclear, estratificação da glândula, diminuição das células caliciformes e presença de figuras de mitose.

### 12.2.4 Neoplasias do Esôfago

Adenocarcinoma e Carcinoma de Células Escamosas (CEC) são os dois tipos mais comuns de neoplasias epiteliais do esôfago. Com uma incidência variável nas diferentes regiões do mundo, aspecto relacionado a fatores ambientais e dietéticos. O Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima no Brasil 11.390 novos casos em 2020. Outras neoplasias esofágicas menos comuns são Carcinoma Adenoide Cístico, Carcinoma Mucoepidermoide, Carcinoma Adenoescamoso, Carcinoma Indiferenciado e Tumores Neuroendócrinos.

#### 12.2.4.1 Adenocarcinoma

A grande maioria dos adenocarcinomas estão presentes em esôfago distal e junção esôfago-gástrica, raramente ocorrendo em terços proximal e médio. É mais comum na América do Norte, Europa, Austrália e Nova Zelândia, sendo observado aumento significativo na taxa de incidência nas últimas quatro décadas, o mais alto entre os diferentes tipos de câncer. Ocorre mais em homens que em mulheres, em uma proporção de 4:1 e na sétima década de vida, raramente ocorrendo antes dos 40 anos. Tem estreita relação com DRGE e Esôfago de Barret. Demais fatores de risco incluem: tabagismo, dieta, obesidade e infecção pelo *Helicobacter pylori*. Os sintomas mais frequentes são disfagia, perda de peso, dor, refluxo e vômitos, podendo até mesmo ser assintomáticos ao diagnóstico.

Os achados endoscópicos podem variar dependendo do grau de progressão da doença. Neoplasias em estágios iniciais são mais difíceis de serem detectadas e podem apresentar-se como placas irregulares. No entanto, a maioria dos adenocarcinomas de esôfago são diagnosticados em estágio avançado, aparecendo como lesões exofíticas, polipoides,

ulceradas ou difusamente infiltrativas. Áreas adjacentes de mucosa de coloração salmão são observadas quando há esôfago de Barret associado.

Na histologia, observa-se neoplasia formada por glândulas atípicas que rompem a membrana basal epitelial e infiltram as camadas do esôfago, podendo atingir toda a espessura do órgão e invadir estruturas adjacentes. Áreas de Esôfago de Barret ou displasia são comumente vistos na mucosa adjacente ao tumor.

Alguns fatores determinam pior prognóstico como: invasão vascular, invasão perineural, bordas tumorais infiltrativas, tamanho da lesão, grau de diferenciação, grau de resposta tumoral quando realizada terapia neoadjuvante e profundidade de infiltração da neoplasia – quanto maior o comprometimento da parede maior o impacto na sobrevida do paciente.

Houve importante avanço nos últimos tempos em relação às terapias-alvo para pacientes com adenocarcinoma de esôfago. Neoplasias avançadas e metastáticas podem se beneficiar de terapia anti-ERBB2 (HER2) e devem ser testadas por imuno-histoquímica ou hibridização in situ (FISH e CISH) para avaliar a amplificação do gene HER2.

As mutações dos genes TP53 e SMAD4 são vistos em displasia de alto grau e adenocarcinoma.

#### 12.2.4.2 Carcinoma de células escamosas

Neoplasia mais frequente do esôfago, originada de células escamosas, presente geralmente em terço médio, seguido, respectivamente, por terço inferior e terço superior. Tem maior incidência na Ásia, algumas regiões da África e Brasil e no Uruguai. Mais comum em homens, que acumulam 69% dos casos, e na sétima década de vida. Os principais fatores de risco incluem baixo nível sócio-econômico, tabagismo, abuso de álcool, dieta (rica em nitratos ou contaminada por fungos), consumo de bebidas muito quentes, lesão cáustica, acalásia, Síndrome de Plummer-Vinson, gastrectomia prévia, gastrite atrófica e infecção pelo Papiloma Vírus Humano (HPV). A sintomatologia varia de acordo com o estágio da neoplasia, podendo ser assintomáticos em estágios iniciais e, de acordo com a progressão da lesão, apresentar disfagia, odinofagia, perda de peso, dor torácica e até pneumonia em casos onde fistula traqueoesofágica está presente.

Na endoscopia, é vista lesão que pode ser polipoide (protuindo para a luz esofágica e causando obstrução), ulcerada ou difusamente infiltrativa, podendo causar espessamento da parede e diminuição do diâmetro luminal.

Histologicamente, apresenta-se como uma neoplasia maligna infiltrativa com diferenciação escamosa, sendo observadas pontes intercelulares e, em alguns casos, queratinização. Áreas de displasia do epitélio escamoso adjacente podem ser vistas, demonstrando a progressão de displasia para neoplasia. Existem variantes histológicas que são: carcinoma de células escamosas verrucoso (maior associação com infecção pelo HPV), carcinoma de células escamosas fusiformes e carcinoma de células escamosas basalóide. Carcinoma adenoescamoso pode ser visto e demonstra componente de CEC e adenocarcinoma em graus variáveis.

O fator prognóstico mais relevante é o estágio da lesão no momento do diagnóstico, que inclui o nível de infiltração da neoplasia e a presença de metástases para linfonodos e para outros órgãos, determinando o tratamento a ser realizado pelo paciente.

A anormalidade genética mais importante é a mutação em TP53, encontrada em lesões iniciais. A maioria dos tumores apresentam também altos níveis de Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico (EGFR/HER1), o que determina pior prognóstico.

## 12.3 Estômago

### 12.3.1 Anatomia e histologia

O estômago forma-se a partir da quarta semana gestacional e origina-se no pescoço, migrando até o abdômen em torno da oitava semana gestacional. Tem localização intraperitoneal, situado ao nível da décima primeira vértebra torácica. Está subdividido em: fundo, corpo, antro e piloro. O segmento que se conecta com o esôfago é chamado de cárdia e, o que se conecta com o duodeno, piloro.

A parede divide-se em: mucosa, submucosa, muscular própria e serosa. A camada muscular própria difere-se das demais do trato gastrointestinal, uma vez que a camada externa está disposta de forma longitudinal, enquanto que a do meio, circular e a interna, oblíqua. O epitélio foveolar reveste a mucosa gástrica. Consiste em uma única camada de células que secretam muco e bicarbonato. As glândulas anrais são semelhantes, mas também contém células endócrinas, como as células G, que liberam gastrina, a qual visa estimular a secreção de ácido pelas células parietais do fundo e corpo gástrico. As células principais, presentes no corpo e fundo gástrico, produzem e secretam pepsina.

### 12.3.2 Alterações congênicas

#### 12.3.2.1 Gastrosquise e onfalocele

Consistem em defeito de parede abdominal, onde há externalização de vísceras abdominais. Diferem uma da outra pela presença, na onfalocele, de revestimento por uma membrana composta por âmnion e peritônio, enquanto que na gastrosquise, não há revestimento das vísceras expostas.

#### 12.3.2.2 Hérnia hiatal congênita

Invaginação de conteúdo abdominal em direção à cavidade torácica. Está associada a outras malformações congênicas, como as de trato urinário, por exemplo.

#### 12.3.2.3 Duplicação

Podem ser completa ou incompleta, comunicante ou não. Afeta mais mulheres e está relacionada a outras alterações anatômicas.

Outras alterações gástricas incluem dextrogastria, hérnia hiatal adquirida, divertículos, estenose hipertrófica do piloro, heterotopia, pâncreas heterotópico e volvos.

### 12.3.3 Doenças inflamatórias

#### 12.3.3.1 Gastrites

Gastrite é um termo genérico usado para definir o aumento de células inflamatórias na mucosa gástrica. A incidência aumenta com a idade, podendo chegar a 50% em algumas po-

pulações. Os sintomas incluem dor epigástrica, náuseas, vômitos, pirose e perda de apetite.

Vários achados devem ser relatados no exame anatomopatológico com o objetivo de compreender a etiologia desse processo inflamatório e reconhecer possíveis fatores de risco que podem levar a progressão para um câncer de estômago. Cada um desses fatores será descrito posteriormente.

Na endoscopia, pelo menos 5 amostras devem ser coletadas, 2 de corpo, 2 de antro e 1 da incisura angularis (região de transição entre corpo e antro). Pode ser observado edema, hiperemia, hemorragia e friabilidade de mucosa, focos de erosão e ulceração, nódularidades e hiperplasia ou atrofia das pregas gástricas.

Microscopicamente, infiltrado inflamatório composto por linfócitos está presente e deve ser classificado em leve, moderado ou acentuado. A atividade da inflamação é dada pela presença de neutrófilos e está altamente relacionada à infecção pelo *Helicobacter pylori* (HP) (Figura 12.2). Atrofia pode ser observada e é caracterizada pela diminuição das glândulas gástricas, geralmente iniciada em antro. Com a progressão da atrofia, ocorre o remodelamento glandular para epitélio metaplásico, observando-se, então, metaplasia intestinal (Figura 12.3), identificada pela substituição de glândulas gástricas por intestinais. Este dado está diretamente relacionado ao desenvolvimento de câncer gástrico, sendo o risco proporcional à extensão de mucosa acometida. Pode haver displasia associada. A graduação da atrofia é dada pelo estadiamento OLGA (Operative Link on Gastritis Assessment), enquanto que o da metaplasia, pelo OLGIM (Operative Link on Intestinal Metaplasia).

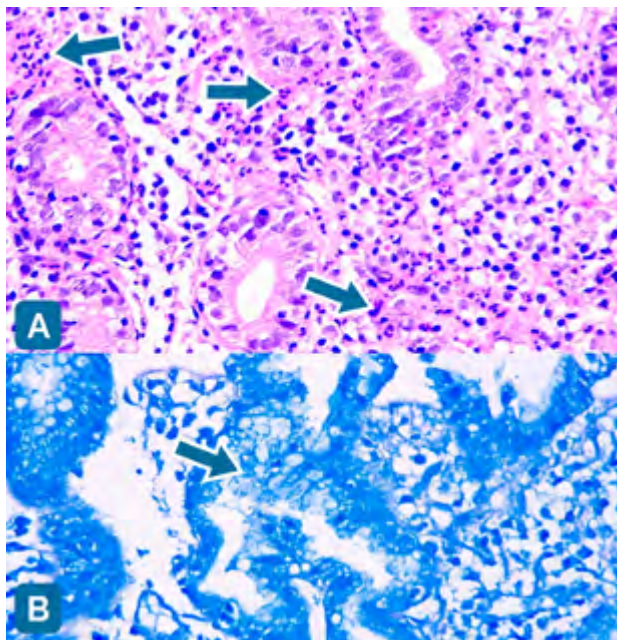


Figura 12.2: Gastrite crônica em atividade A. Processo inflamatório crônico expandindo a lâmina própria gástrica com agregados de neutrófilos (seta preta). B. Coloração de Giemsa evidenciando bacilos de



Por fim, deve-se procurar a presença ou não de HP na superfície da mucosa, melhor evidenciada pela coloração de Giemsa. A infecção é variável pelo mundo (5% a 90%) e está diretamente relacionada com a condição socioeconômica, uma vez que a transmissão se dá por via fecal-oral. Está amplamente associada a carcinomas gástricos e linfomas. O tratamento é realizado com antibióticos.

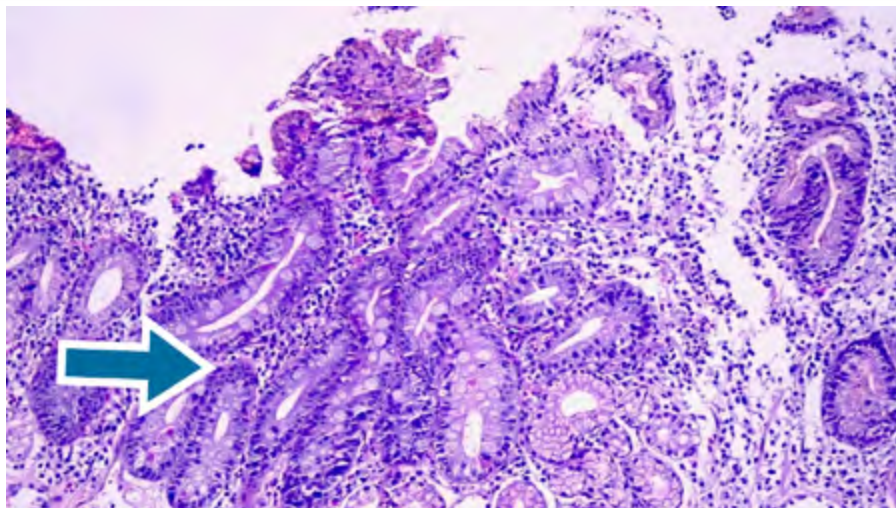


Figura 12.3: Gastrite crônica com metaplasia intestinal (seta). Note a presença de expansão da lâmina própria por células inflamatórias.

#### 12.3.3.2 Gastrite erosiva

Relacionada a distúrbios fisiológicos incluindo sepse, grandes queimaduras, trauma extenso, uso de AINES, aspirina ou álcool. Manifesta-se com dor abdominal, náuseas, vômitos e hematêmese. Observam-se a presença de múltiplas lesões puntiformes e hemorrágicas localizadas em qualquer porção do estômago. Histologicamente, vê-se congestão, hemorragia da lâmina própria, necrose superficial, neutrófilos, úlceras, erosões ou depósitos fibrinoides superficiais.

#### 12.3.3.3 Gastrite autoimune.

Tipo especial de gastrite relacionado a acentuada atrofia do corpo gástrico pela destruição imunomediada das glândulas oxínticas, levando a hipocloridria, deficiência de vitamina B12 e consequente anemia perniciosa. Além da atrofia, infiltrado inflamatório linfoplasmocitário é observado no exame anatomopatológico.

#### 12.3.3.4 Úlcera péptica

Tem relação com infecção pelo HP, uso de AINES, Síndrome de Zollinger-Ellison (hipergastrinemia) e, em alguns casos, a situações de estresse. Pode acometer estômago e duodeno e está relacionada a hiperacidez gástrica. Histologicamente, é observada ulceração com infiltrado inflamatório adjacente e tecido de granulação. As principais complicações incluem sangramento e perfuração.

### 12.3.3.5 Gastropatia reativa

Também denominada de gastrite química, é um conjunto de alterações em resposta a um dano direto no epitélio gástrico frente a uma gama de agentes químicos, incluindo bile, secreções pancreáticas (refluxo alcalino) e uso de medicamentos. Os aspectos histológicos comumente encontrados são: hiperplasia foveolar, edema de lâmina própria, proliferação fibromuscular e depleção de mucina (Figura 12.4).

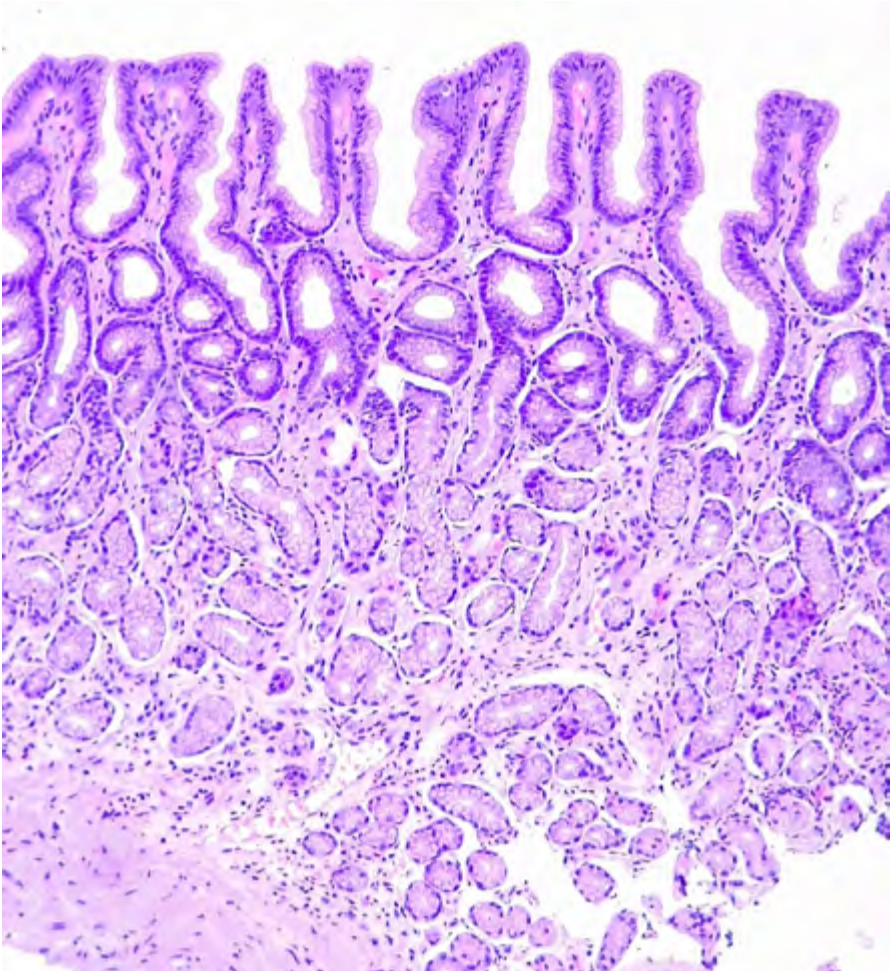


Figura 12.4: Gastropatia reativa. Presença de hiperplasia foveolar e edema da lâmina própria.

Outras infecções podem acometer o estômago, tais como sífilis, tuberculose, citomegalovírus, fungos e infecções parasitárias. Herpes raramente acomete a mucosa gástrica, contrastando com o maior envolvimento da mucosa esofágica.

## 12.3.4 Pólipos gástricos

### 12.3.4.1 Pólipo hiperplásico

Lesão benigna epitelial associada à gastrite crônica, geralmente em virtude do dano à mucosa, gerando hiperplasia foveolar. Histologicamente, observa-se o epitélio foveolar distorcido, dilatado e alongado associado a edema da lâmina própria e inflamação aguda e crônica.

### 12.3.4.2 Pólipo de glândulas fúndicas

Os pólipos de glândulas fúndicas são lesões benignas sem potencial maligno. Podem ser esporádicos, associados à Polipose Adenomatosa Familiar (ver adiante), ou secundários ao uso de inibidores de bomba de prótons (IBP). Tem pico de incidência entre a quinta e sexta décadas de vida. Microscopicamente, nota-se a proliferação cística das glândulas revestidas por células parietais (Figura 12.5).

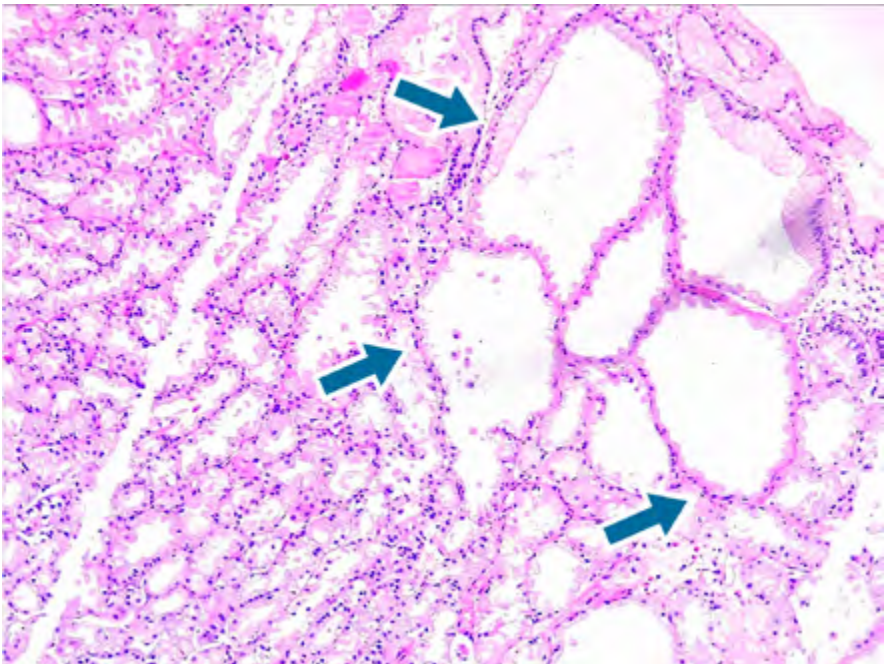


Figura 12.5: Pólipo de glândulas fúndicas. Note a proliferação cística das glândulas revestidas por células parietais (seta preta).

### 12.3.4.3 Adenoma

Lesão precursora do adenocarcinoma gástrico, apresenta aumento da incidência com a idade. Está associado à gastrite autoimune, atrofia, metaplasia intestinal e Polipose Adenomatosa Familiar. Histologicamente, o epitélio é displásico e forma projeções polipoides, podendo ser de tipo intestinal (na maioria dos casos), ou gástrico. As displasias dividem-se em alto e baixo graus. Atipias citológicas discretas são reservadas para as displasias de

baixo grau, enquanto que quando há confluência das glândulas e atipia citológica acentuada, o adenoma é classificado de alto grau.

## 12.3.5 Neoplasias

### 12.3.5.1 Adenocarcinoma

Neoplasia epitelial com diferenciação glandular, é a neoplasia maligna mais comum do estômago e a terceira em causa de mortalidade por câncer no mundo, embora haja um declínio da incidência nos últimos anos. As maiores taxas se concentram em países da Ásia, América Central, América do Sul e Europa Oriental, sendo mais comum na 5ª década de vida, com acometimento discretamente maior em homens.

O fator de risco mais importante associado ao desenvolvimento do adenocarcinoma gástrico é a gastrite com infecção pelo *Helicobacter Pylori*, uma vez que leva a atrofia, passando por metaplasia gástrica com consequente mutação no DNA nas células epiteliais. Outros fatores incluem: radiação, tabagismo, infecção pelo Vírus Epstein-Barr (EBV), exposição ao asbesto e fatores dietéticos (consumo de nitratos e comida processada). Cerca de 10% tem componente hereditário associado.

Em estágios iniciais, os adenocarcinomas gástricos podem ser assintomáticos. Os sintomas mais comuns são perda de peso e dor abdominal. O padrão-ouro para o diagnóstico é a cromoscopia com biópsia. Endoscopicamente, pode-se observar lesão polipoide, levemente elevada, plana, ulcerada ou difusamente infiltrativa.

As lesões avançadas são divididas de acordo com a sua apresentação macroscópica usando a classificação de Bormann:

- Tipo I- lesão polipoide, bem delimitada e com superfície variegada;
- Tipo II- lesão ulcerada com base elevada em relação a mucosa adjacente;
- Tipo III- lesão ulcerada com zona adjacente infiltrativa;
- Tipo IV (linite plástica): neoplasia associada a abundante reação fibrosa resultando no aumento da espessura da parede do estômago e enrijecimento do mesmo.

Na microscopia, os adenocarcinomas de estômago são heterogêneos, existindo diversas classificações histológicas. As mais usadas são a classificação de Lauren (1965) e a da World Health Organization – WHO (2019).

Classificação de Lauren: divide as lesões em dois subtipos, intestinal e difuso. No tipo *intestinal* a formação de glândulas atípicas infiltrativas é observada (Figura 12.6), semelhante ao que acontece nos adenocarcinomas de esôfago e cólon. Em contrapartida, os carcinomas difusos apresentam células descoesas isoladas ou em grupos pequenos, com núcleos redondos rechaçados para a periferia e citoplasma claro vacuolado repleto de mucina, as chamadas células “em anel de sinete” (Figura 12.7).

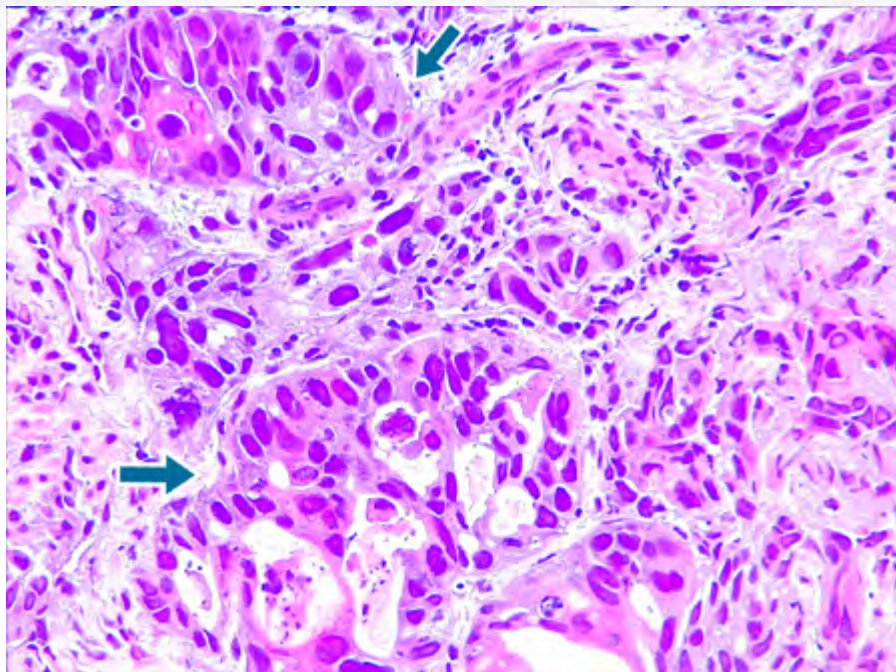


Figura 12.6: Adenocarcinoma gástrico do tipo intestinal. Neoplasia formadora de glândulas (seta preta) que infiltram a parede.

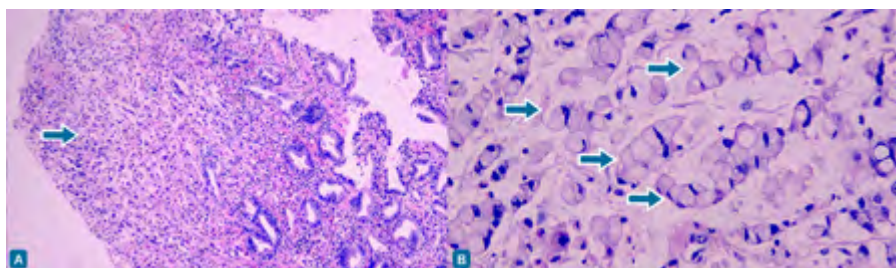


Figura 12.7: Adenocarcinoma com células em anel de sinete. A. Células neoplásicas infiltrativas na submucosa (seta preta). B. Maior aumento, células em anel de sinete com núcleos rechaçados para a periferia e citoplasma vacuolado (setas pretas).

Estes infiltram a parede difusamente, causando uma importante reação do estroma e o endurecimento e espessamento da parede gástrica, dando o aspecto de “linite plástica” já citado anteriormente. Quando não bem evidenciada a neoplasia pode ser melhor visualizada utilizando colorações para mucina (PAS e Alcian Blue).

Classificação da WHO: subclassifica os adenocarcinomas formadores de glândulas de

acordo com seu padrão de infiltração e conformação das células neoplásicas, sendo os principais subtipos: Adenocarcinoma Tubular (mais comum, corresponde a 45%), Adenocarcinoma Papilar, Adenocarcinoma Micropapilar e Adenocarcinoma Mucinoso. O subtipo Carcinoma Pouco Coesivo, equivale ao tipo difuso da classificação de Lauren e pode infiltrar a parede com células em anel de sinete ou com células não anel de sinete pouco diferenciadas. Os adenocarcinomas gástricos ainda podem ter um padrão misto, combinado diferentes padrões histológicos.

O fator prognóstico mais importante dos carcinomas gástricos é o estágio da lesão no momento do diagnóstico. Para adenocarcinomas invadindo até a submucosa (pT1) e sem metástase linfonodal, a sobrevida em 5 anos é de até 90%. Essa sobrevida reduz drasticamente em pacientes com invasão neoplásica de outros órgãos (pT4b) e com maior número de metástases em linfonodos. Além disso, alguns tipos histológicos também determinam pior prognóstico, como o Carcinoma Pouco Coeso, com uma sobrevida em 5 anos inferior a 15%.

Assim como nos adenocarcinomas esofágicos, os carcinomas gástricos podem ser testados para HER-2 em busca de superexpressão/amplificação, para avaliar a possibilidade de uso de terapia alvo.

Múltiplas mutações podem ocorrer durante a progressão do carcinoma gástrico, incluindo alterações em oncogenes, genes supressores tumorais, fatores de crescimento, moléculas de adesão celular e em genes do reparo do DNA (ver adiante).

Outros carcinomas de estômago incluem: Carcinoma Adenoescamoso, Carcinoma de Células Escamosas e Carcinoma Indiferenciado (anaplásico).

#### 12.3.5.2 Tumores neuroendócrinos

O Tumor neuroendócrino bem diferenciado é uma neoplasia originada das células neuroendócrinas do estômago, podendo secretar hormônios. Ocorre em qualquer região da parede gástrica, possui crescimento lento e geralmente não produz sintomas. Tem associação com gastrite autoimune, infecção pelo HP e Síndrome de Zollinger-Ellison. Possui leve predominância pelo acometimento do sexo feminino.

Macroscopicamente, ocorrem como lesões submucosas polipoides ou nodulares, podendo ser múltiplas. Na histologia, as células são monomórficas, possuem citoplasma eosinofílico e núcleos regulares com cromatina finamente granular (cromatina em “sal e pimenta”), que podem distribuir em padrões acinares, trabeculares, microlobulares ou em cordões. Necrose geralmente não está presente. Figuras de mitose são raras, mas podem ser vistas e, juntamente com a coloração imuno-histoquímica Ki67, são usadas para classificar os tumores em G1, G2 e G3 (vide Tabela 12.1).

**Tabela 12.1: Tumores neuroendócrinos bem diferenciados do estômago, intestino delgado e apêndice cecal, classificação.**

	G1	G2	G3
Número de mitoses (a cada 2 mm <sup>2</sup> )	< 2	2-20	>20
Ki67	< 3	3-20	>20

Os tumores neuroendócrinos tipicamente expressam marcadores neuroendócrinos, como a cromogranina e a sinaptofisina.

Apesar de ser em sua maioria de curso indolente, os tumores neuroendócrinos bem diferenciados podem dar metástases à distância. Os que possuem maior graduação (G3), guardam prognóstico visivelmente pior.

### 12.3.5.3 Tumor do estroma gastrointestinal (GIST)

Tumor mesenquimal mais comum do trato gastrointestinal, o GIST consiste na proliferação de células fusiformes ou epitelioides. Pode ocorrer em todo o trato gastrointestinal, até mesmo em localização extravisceral como: omento, pelve e retroperitônio. O local mais afetado, entretanto, é o estômago, onde possui o prognóstico mais favorável.

Macroscopicamente verifica-se uma massa bem delimitada, intramural, avermelhada, podendo haver hemorragia ou degeneração cística. O subtipo fusiforme é o mais comum e perfaz 70% dos GISTs. Histologicamente, consiste na proliferação de bandas de células com citoplasma eosinofílico e núcleo alongado, dispersos em fascículos. A variante epitelióide é composta por células redondas, com citoplasma claro e eosinofílico, distribuídas em ninhos. Necrose pode estar presente em alguns casos.

O comportamento da neoplasia irá ser determinado pelo tamanho da lesão, localização tumoral e número de mitoses. A presença de mutação KIT sugere um prognóstico favorável. Pode haver recidiva local e, raramente, metástases a distância.

Outros tumores mesenquimais do estômago incluem os Schwannomas, Lipomas e Leiomiomas.

## 12.4 Intestinos delgado e grosso

### 12.4.1 Anatomia e histologia

A parte mais longa do nosso TGI é composta pelos intestinos, que possuem função de absorver líquidos e nutrientes, além de desempenhar um papel fundamental em nosso sistema imune.

O intestino delgado estende-se do piloro até a válvula ileocecal, sendo dividido em duodeno, jejuno e íleo. Na segunda porção do duodeno há a papila duodenal, onde está localizada a ampola de Vater, união do colédoco com o ducto pancreático. O cólon tem início na válvula ileocecal, dividindo-se em ceco, cólon ascendente, cólon transverso, cólon descendente, sigmoide e reto, e possui maior diâmetro em relação ao intestino delgado.

Histologicamente, apresentam quatro camadas: mucosa (dividida em epitélio, lâmina própria e serosa), submucosa, muscular própria e serosa, sendo de suma importância o reconhecimento de cada camada para avaliar a extensão de algumas patologias. O intestino delgado diferencia-se do cólon pela presença de vilosidades (Figura 12.8), que são mais altas no jejuno. Há, também, na submucosa do duodeno, as chamadas glândulas de Brunner.



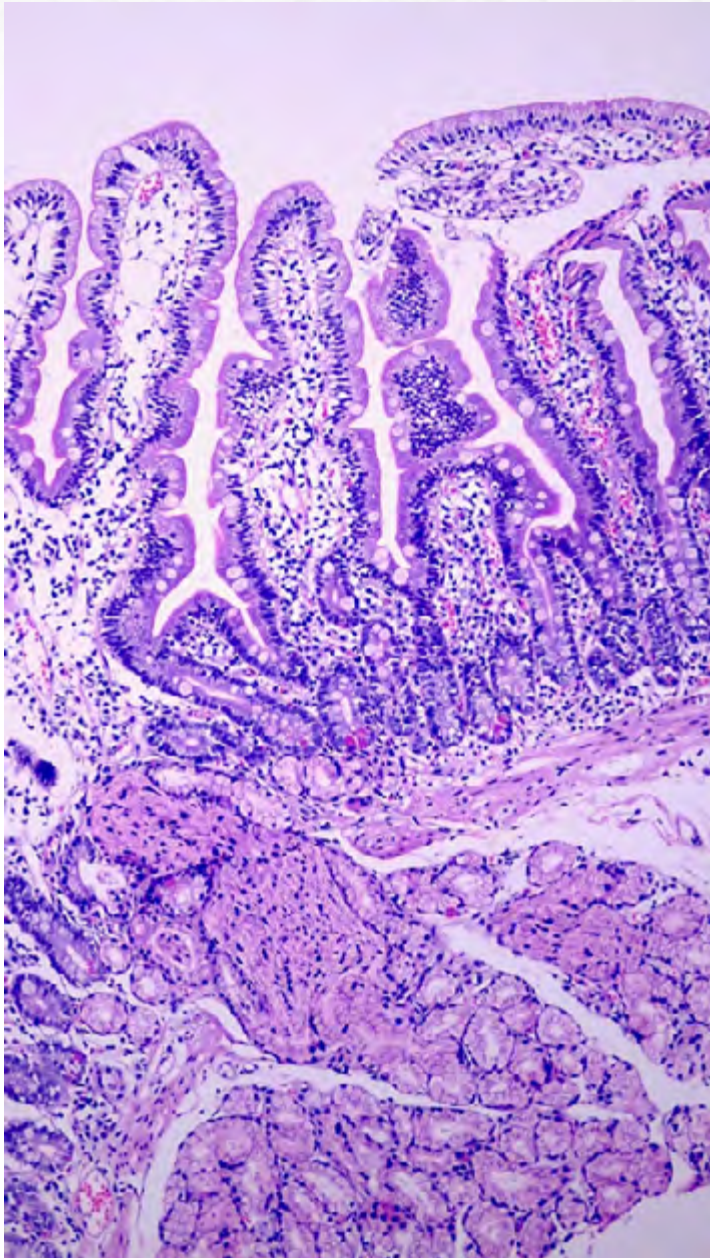


Figura 12.8: Mucosa duodenal normal. Note a presença de vilosidades bem desenvolvidas.

## 12.4.2 Anomalias congênitas, doenças obstrutivas e doença vasculares

### 12.4.2.1 Divertículo de Meckel

É a malformação congênita mais comum do TGI e ocorre devido a falha de involução do ducto onfalomesentérico. Está presente na face antimesentérica do íleo. A grande maioria é assintomática e constitui um achado incidental. Por conter todas as camadas da parede é considerado um divertículo verdadeiro. No exame anatomopatológico nota-se uma formação sacular de até 8 cm, composta por mucosa, submucosa e muscular própria, podendo ter ectopias gástrica e pancreática associadas. As principais complicações incluem sangramento, obstrução, perfuração e neoplasias.

### 12.4.2.2 Doença de Hirschsprung

Ausência de células ganglionares que se inicia no reto distal e compromete o cólon de forma variável e contígua, na grande maioria dos casos se restringe ao retossigmoide. O segmento afetado mostra uma obstrução funcional pela perda da motilidade dessa área e o segmento proximal não afetado contínuo a essa região mostra-se dilatado. Por esse motivo, pode ser chamado também de megacólon congênito. A suspeita clínica é levantada após ausência de eliminação de mecônio nas primeiras 48 horas de vida. O diagnóstico histológico é feito pela ausência de células ganglionares e hipertrofia neural. Quando há dúvida diagnóstica, a coloração imuno-histoquímica com calretinina poderá ser usada para evidenciar células ganglionares. A ressecção da região afetada costuma gerar bons resultados.

### 12.4.2.3 Hérnia, vólculo, intusseção e aderência

Constituem as quatro principais causas de obstrução intestinal mecânica, correspondendo a 80% dos casos. Os sintomas mais comuns incluem a tríade clássica de dor, distensão abdominal e parada na eliminação de flatos e fezes. Hérnias acontecem quando uma alça intestinal protrui para fora da cavidade peritoneal por um orifício em região com algum defeito ou fraqueza da parede abdominal. Vólculo é uma torção de uma alça sobre seu próprio eixo na sua base mesentérica. Na intusseção, ocorre a invaginação de um segmento de alça para dentro de outro segmento imediatamente distal ao primeiro. As aderências (bridas) geralmente estão presentes em pacientes que já fizeram alguma cirurgia abdominal ou tem história de endometriose, onde há a adesão de uma alça intestinal à outra alça ou parede abdominal. Se a obstrução for rapidamente corrigida, não haverá maiores repercussões clínicas, caso contrário uma área de isquemia pode se desenvolver, causando infarto da alça intestinal envolvida. Nestes casos o segmento afetado mostra-se cinzento-violáceo e a parede adelgaçada. Na microscopia, infarto isquêmico com necrose de coagulação é observado.

## 12.4.3 Doenças infecciosas

Existem diversas infecções causadas por microorganismos que podem causar desconforto intestinal. Em geral são autolimitadas (1-2 semanas), manifestando-se com diarreia e dor abdominal. Quando mais insidiosas é necessário diagnóstico diferencial com as doenças inflamatórias intestinais.

### 12.4.3.1 Colite bacteriana

Geralmente, trata-se de uma doença autolimitada, tendo como agentes causadores principais *Campylobacter*, *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia* e *E. coli*, que induzem uma respos-

ta patológica semelhante, chamada de colite aguda autolimitada. No exame anatomopatológico, a lâmina própria está edemaciada e há infiltrado por neutrófilos no epitélio das criptas, podendo haver microabscessos. A estrutura da mucosa está preservada, apesar da inflamação, o que ajuda a distinguir de doenças inflamatórias intestinais em que há alteração arquitetural.

### 12.4.3.2 Espiroquetose

Infecção por bactérias do gênero *Brachyspira*. Mais comum em pacientes HIV e imunocomprometidos, os achados endoscópicos podem evidenciar eritema ou erosão. Microscopicamente, são observadas espiroquetas recobrendo a superfície da mucosa (Figura 12.9).

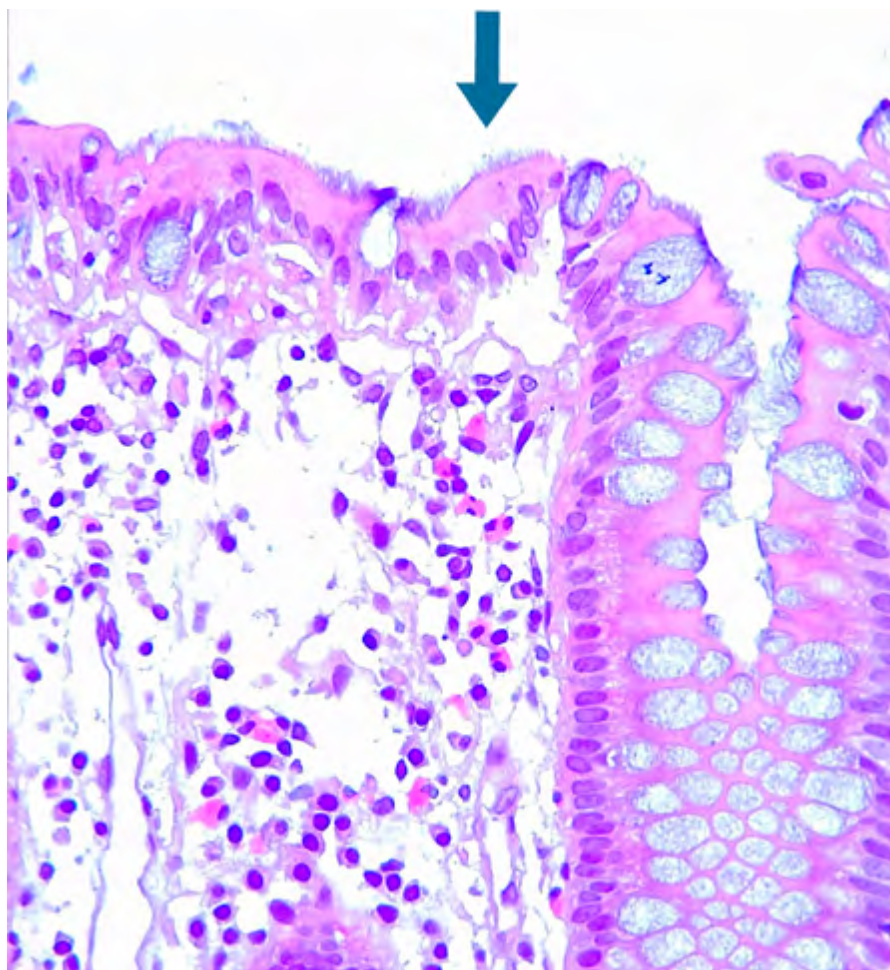


Figura 12.9: Espiroquetose. Note as espiroquetas recobrendo a superfície da mucosa.

### 12.4.3.3 Colite pseudomebranosa

Também chamada de colite associada a antibióticos, é causada pelo *Clostridium difficile*. O rompimento da microbiota normal do cólon pelo uso de antibiótico possibilita o supercrescimento do clostridium que libera toxinas. O epitélio da superfície colônica é desnudado e recoberto por células inflamatórias e exsudato fibrinoso aderente (pseudomembrana). Na colonoscopia, observa-se pseudomembranas castanhas recobridando a superfície do cólon. Microscopicamente, o padrão típico de neutrófilos dilatando e saindo da cripta lembra uma erupção vulcânica.

### 12.4.3.4 Tuberculose

Infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*, sendo o local mais comum a anastomose ileocecal. Histologicamente, vê-se na mucosa e submucosa a presença de múltiplos granulomas epitelioides com necrose caseosa. Pode apresentar complicações como: ulceração, perfuração, obstrução e fístulas.

### 12.4.3.5 Infecções virais

Comumente encontradas em indivíduos imunocomprometidos.

A infecção por *citomegalovírus* (CMV) apresenta-se com ulcerações demarcadas na histologia. Pode haver coinfeção por adenovírus. A histologia com imuno-histoquímica para CMV é o padrão-ouro para o diagnóstico. A mucosa colônica demonstra infiltrado inflamatório misto e ulceração com formação de tecido de granulação. As alterações citológicas relacionadas ao vírus demonstram células aumentadas de tamanho com inclusões nucleares basofílicas e halos claros (aparência de “olho de coruja”) e grânulos citoplasmáticos tanto em células endoteliais e epiteliais. Em colites de maior duração, pode haver perda de criptas e fibrose, o que pode tornar o diagnóstico mais desafiador.

*Herpes simplex vírus* (HSV) tipicamente causa um quadro de proctite aguda em indivíduos imunocomprometidos. A mucosa irá encontrar-se friável e ulcerada na endoscopia. Histologicamente, observa-se infiltrado inflamatório misto com linfócitos e plasmócitos. As células epiteliais podem apresentar inclusões nucleares com núcleos multinucleados e amoldados. O exame imuno-histoquímico para HSV é útil para confirmação da infecção viral.

### 12.4.3.6 Colite fúngica

Os microorganismos mais frequentes envolvidos são: *Histoplasma*, *Aspergillus*, *Candida* e *Cryptococcus*. Na infecção por *Histoplasma*, é comum a ocorrência de granulomas necrotizantes e a presença de células inflamatórias. *Aspergillus* e *Candida* geralmente disseminam-se via hematogênica, causando infarto transmural do segmento afetado. Colorações especiais como PAS e Grocott podem ser úteis para a identificação dos patógenos.

### Parasitas

*Entamoeba histolytica*, *Strongyloides stercoralis* e *Schistosoma* afetam a mucosa e a parede do intestino, formando granulomas que envolvem o parasita, além de infiltrado inflamatório misto associado. Estes podem ser identificados microscopicamente, sem a necessidade de colorações especiais.

### 12.4.3.7 Doenças sexualmente transmissíveis (DSTs)

Gonorreia, clamídia, herpes, sífilis podem causar quadro de proctocolite. Criptite, abscessos de criptas e granulomas são alterações vistas em colite por linfogranuloma venéreo por *Chlamydia*. Na sífilis, vê-se um denso infiltrado inflamatório mononuclear na lâmina própria, na sua maioria, plasmócitos. A identificação do treponema pode ser realizada através de colorações especiais (Warthin-Starry) e de exame imuno-histoquímico.

## 12.4.4 Doenças inflamatórias

### 12.4.4.1 Doença celíaca

Também chamada de enteropatia sensível ao glúten, é uma doença inflamatória autoimune do intestino delgado causada por uma síndrome de má absorção após a ingestão de alimentos que contenham glúten e proteínas relacionadas. Presente em cerca de 1% da população, é a principal causa de má absorção, sendo mais frequente em pacientes com história familiar positiva para a doença. Queixas comuns incluem diarreia volumosa fétida, flutuante devido a esteatorreia, dor abdominal, distensão abdominal e perda de peso. Em crianças, pode apresentar-se com perda ponderal e déficit de crescimento.

Na endoscopia, a mucosa mostra-se atrófica com diminuição ou perda do pregueamento habitual, por vezes com aparência nodular das pregas e micronodular da superfície epitelial, áreas de fissura podem ser vistas. É realizada biópsia da segunda porção duodenal para avaliação anatomopatológica.

Histologicamente, é usada a classificação de Marsh-Oberhuber modificado para avaliação de doença celíaca (Figura 12.10) que leva em conta três critérios:

- Linfocitose intraepitelial: característica mais comum e primeira alteração a surgir, estando presente até nos casos mais leves da doença. Há um número aumentado de linfócitos dentro do epitélio, superior a 30 linfócitos por 100 enterócitos.
- Hiperplasia de criptas: criptas mais extensas com alterações regenerativas e aumento do número de mitoses.
- Atrofia de vilosidades: acontece nos casos mais graves, nota-se uma atrofia parcial ou total caracterizada por diminuição da altura das vilosidades.

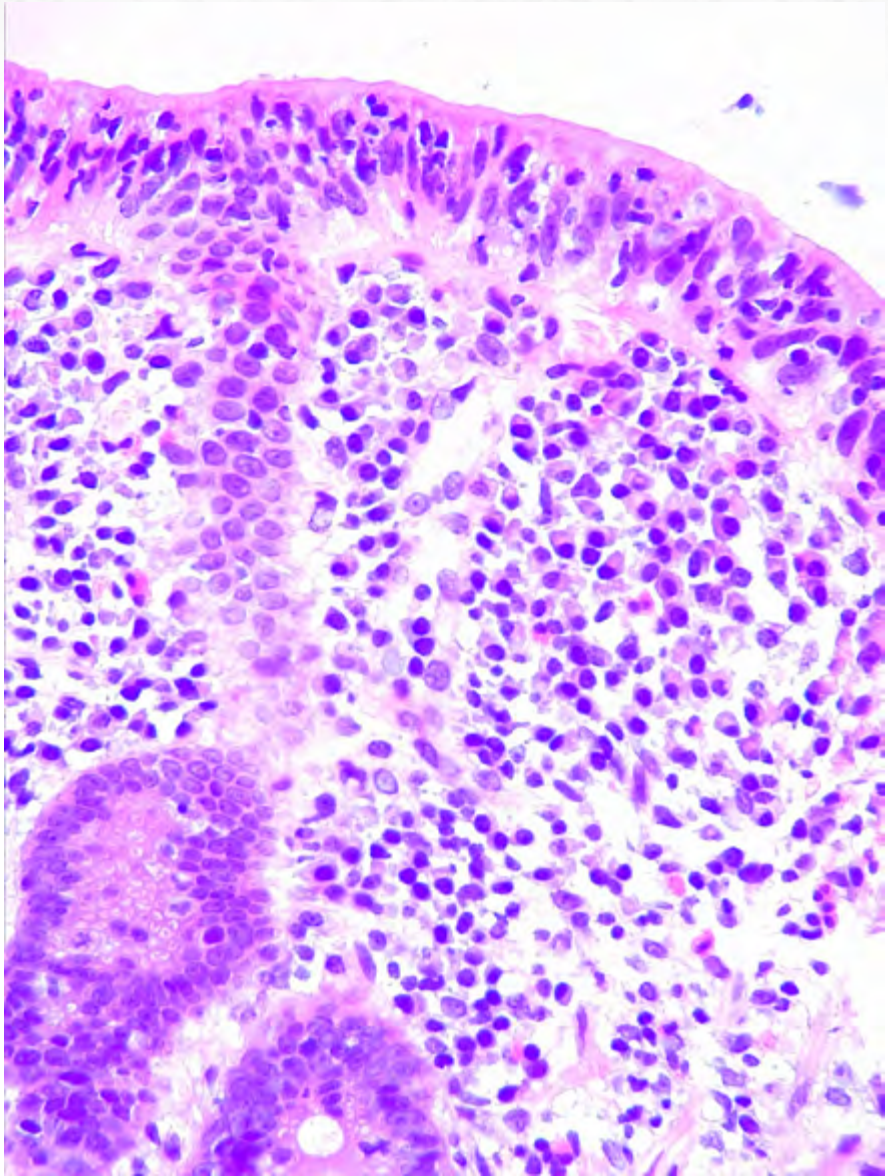


Figura 12.10: Doença celíaca. Presença de linfocitose intraepitelial e acentuada atrofia de vilosidades.

O diagnóstico é feito em conjunto dos aspectos clínicos, endoscópicos, histopatológicos e sorológicos (Antiglutaminase tecidual IgA ou Antiendomísio IgA). Pacientes com

doença celíaca apresentam maior chance de ter neoplasias associadas (linfoma de células T e adenocarcinoma). O risco de malignidade é diminuído com o controle da doença e o tratamento constitui-se em: dieta restritiva de glúten, educação acerca da doença e suplementação de substâncias em casos de disabsorção.

#### 12.4.4.2 Doença diverticular do cólon

Divertículos são lesões saculares com fundo cego originadas pela fraqueza da parede intestinal devido a um aumento da pressão abdominal. Não são considerados divertículos verdadeiros pois são compostos apenas por mucosa e submucosa. Sua incidência aumenta com o aumento da idade, sendo raros antes dos 30 anos. Mais comuns em cólon sigmoide, tem associação com dieta pobre em fibras pelo aumento de tempo do trânsito intestinal, fezes de baixo volume e consequente aumento da pressão intraluminal. O quadro clínico inclui cólicas, constipação, diarreia, sensação de evacuação incompleta e distensão abdominal.

Macroscopicamente apresentam como múltiplas invaginações da parede, por vezes com impactação de muco ou fezes. No exame histológico os divertículos não apresentam camada muscular própria, apenas muscular da mucosa, podendo ter processo inflamatório associado. A principal complicação é a inflamação do divertículo, chamada de diverticulite, que pode levar a perfuração e peritonite.

#### 12.4.4.3 Síndrome do Intestino Irritável (SII)

Alteração funcional intestinal, caracterizada por desconforto abdominal recorrente com períodos de remissão, hipersensibilidade visceral com dor e distensão abdominais, e alteração do hábito intestinal (diarreia ou constipação). Mais comum no sexo feminino, tem forte associação com aspectos psicológicos. Apesar da sintomatologia, não há alterações na colonoscopia ou histologia, sendo um diagnóstico de exclusão.

#### 12.4.4.4 Colite microscópica

Colite Colagênica ou Colite Linfocítica, caracterizada por alteração do hábito intestinal com diarreia aquosa e dor abdominal. Há predominância no sexo feminino e associação com doença inflamatória intestinal, doenças autoimunes e uso de anti-inflamatórios não esteroidais. É importante o diagnóstico diferencial com a SII, uma vez que ambas não possuem achados endoscópicos anormais, sendo o exame anatomopatológico fundamental para a diferenciação. Na histologia, é observado espessamento da membrana basal subepitelial acima de 10 µm, podendo ser melhor evidenciado com uso de colorações para colágeno (Tricrômio de Masson), aumento do número de células inflamatórias na lâmina própria e intraepiteliais (mais de 20 linfócitos a cada 100 células epiteliais).

#### 12.4.4.5 Doença inflamatória intestinal

Doença crônica, imunomediada e idiopática a Doença Inflamatória Intestinal (DII) compreende duas formas principais, a Doença de Crohn (DC) e a Retocolite Ulcerativa (RCU)(Tabela 12.2). A distinção entre elas pode ser feita através da associação de aspectos clínicos, sorológicos, endoscópicos e anatomopatológicos; no entanto, nem sempre essa diferenciação é possível. Um conjunto de fatores genéticos, ambientais e relacionados com a microbiota e a imunidade do paciente estariam associados à patogênese da doença, a qual não está bem estabelecida.

Os sintomas incluem diarreia e dor abdominal, com períodos de remissão. Manifestações extra-intestinais, como poliartrite migratória, espondilite anquilosante e sacroilite, também são vistos. Em alguns casos, há displasia epitelial associada com maior predisposição a neoplasias como linfomas e carcinomas. Abaixo destacam-se algumas particularidades de cada entidade.

**Tabela 12.2: Principais características para a diferenciação das Doenças Inflamatórias Intestinais (Doença de Crohn versus Retocolite Ulcerativa)**

Características	Doença de Crohn	Retocolite Ulcerativa
Regiões de acometimento do trato gastrointestinal	Da boca até o ânus	Reto e cólon, raramente íleo terminal
Região mais comumente acometida	Íleo terminal	Reto
Forma de acometimento do trato gastrointestinal	Descontínua (áreas afetadas intercaladas com áreas preservadas)	Contínua (inicia no reto e estende-se progressivamente pelo cólon)
Extensão do processo inflamatório	Transmural (todas as camadas da parede)	Geralmente limitado à mucosa e submucosa
Granulomas	Podem estar presentes	Ausentes
Ulcerações profundas, fissuras e perfuração	Podem estar presentes	Raramente presentes

#### 12.4.4.6 Doença de Crohn

Doença inflamatória que afeta qualquer área do trato gastrointestinal, desde a boca até o ânus, de forma descontínua. Dessa maneira, áreas de tecido doente são intercaladas com áreas de tecido sadio e a biópsia pode não demonstrar alterações quando uma região normal é amostrada. Há o comprometimento transmural do órgão, isso é, de todas as camadas da parede. Acomete principalmente o íleo terminal e grande parte dos casos é restrita ao intestino delgado. Geralmente aparece em adolescentes e adultos jovens e após os 50 anos, sendo mais comum em brancos e judeus.

Na colonoscopia, observam-se áreas lesadas bem delimitadas intercaladas com segmentos normais, o que dá aspecto texturizado à mucosa, em “pedra de calçamento”. Pode haver edema de mucosa em lesões iniciais. Mais tardiamente, apresentam ulcerações profundas e fissuras, por vezes com perfuração. Espessamento da parede e estreitamento da luz pode estar presente.

Na microscopia, é visto um processo inflamatório com neutrófilos nas lesões ativas, que podem infiltrar o epitélio das criptas (criptite) ou se agrupar no lúmen glandular (microabscessos cripticos). Ulcerações rasas ou profundas podem estar presentes com tecido de granulação e áreas de transição abrupta para a mucosa preservada. A inflamação compromete todas as camadas da parede, desde a mucosa até a muscular própria, serosa e tecido adiposo adjacente, com agregados linfoides. Granulomas sem necrose são vistos em torno de 35% dos casos, sendo importante, nesses casos, o diagnóstico diferencial com doenças infecciosas granulomatosas. Como há períodos de remissão a mucosa mostra distorção arquitetural de criptas, onde estas deixam de ser regulares e passam a apresentar ramificações e desenhos irregulares. A parede pode apresentar áreas de fibrose.

As principais complicações incluem: perfurações, estenose e fístulas para outros



órgãos, além do aumento no risco de neoplasias de intestino delgado e cólon. Muitas vezes é necessária a ressecção do segmento afetado.

#### 12.4.4.7 Retocolite Ulcerativa

Doença inflamatória progressiva que se inicia no reto e estende-se continuamente pelo cólon, podendo envolvê-lo parcialmente ou totalmente (pancolite). Diferentemente da DC, áreas de mucosa normal não são intercaladas com as áreas afetadas. Alterações leves em íleo proximal podem ser vistas nas lesões extensas. Raramente não há envolvimento retal. Acomete principalmente brancos, com picos de 20 a 25 anos e 70 a 80 anos.

Na colonoscopia, um segmento contínuo, que inicia no reto, mostra-se alterado. A mucosa está difusamente hiperemiada, granular e friável nas lesões iniciais. Com a progressão da doença podem estar presentes ulcerações rasas e “pseudopólipos”, que são pequenas áreas de mucosa em regeneração que se elevam para a luz colônica. Não há estenose, espessamento e fissuras.

As características histológicas são semelhantes às vistas na DC. Um processo inflamatório difuso na lâmina própria com criptite e microabscessos crípticos está presente, mas, diferentemente do observado na DC, é geralmente limitado a mucosa e submucosa, exceto em lesões mais graves, quando a extensão para as demais camadas pode ocorrer. Áreas com ulceração e tecido de granulação são vistas. Em pacientes com desordem crônica em tratamento e período de remissão da doença, há distorção arquitetural de criptas, diminuição das células caliciformes, epitélio de padrão reativo com aumento do número de mitoses e atrofia glandular. Granulomas e inflamação transmural não estão presentes.

Há risco aumentado de neoplasia, principalmente quando há displasia associada e em pacientes que tem DII por mais de 10 anos. Perfuração da alça é complicação que pode ocorrer.

#### 12.4.4.8 Colite indeterminada

Alguns pacientes com DII não apresentam critério clínicos e morfológicos suficientes que permitem distinguir entre DC e RCU, muitas vezes apresentando sobreposição de achados. Nestes casos o termo colite indeterminada deve ser usado.

### 12.4.5 Lesões benignas e precursores neoplásicos

#### 12.4.5.1 Pólipos inflamatórios

Uma lesão elevada na mucosa que protrui para a luz do órgão é denominada de pólipos (vide Tabela).

O pólipo inflamatório é uma lesão benigna não neoplásica com aspecto polipoide e inflamação crônica. Achado incidental, frequentemente estão relacionadas com DII e doenças infecciosas. Na colonoscopia, podem ocorrer como lesões pedunculadas ou sésseis menores de 3 cm.

Microscopicamente, evidencia-se mucosa colônica normal com configuração polipoide e aumento das células inflamatórias que expandem a lâmina própria, por vezes com criptite e microabscessos crípticos. Áreas de erosão e ulceração podem ser vistas, tecido de granulação e focos de regeneração do epitélio.

### 12.4.5.2 Pólipos Hiperplásicos

Pólipos colônicos mais comuns, os pólipos hiperplásicos (PH) são proliferações epiteliais com arquitetura serrilhada superficial sem displasia, não possuindo potencial maligno. Entre 75 a 90% encontram-se em cólon distal e reto e, por serem assintomáticos, na grande maioria dos casos são achados incidentais. Geralmente menores que 5 mm, aparecem como pequenas elevações da mucosa, endoscopicamente indistinguíveis de outros pólipos, sendo necessária sua ressecção para diagnóstico definitivo.

Na microscopia, a arquitetura serrilhada está presente na superfície epitelial e limitada aos dois terços superiores das criptas, com lúmens glandulares irregulares “estrelados”. Não há dilatação na base das criptas. Os núcleos são redondos e uniformes sem displasia.

O principal diagnóstico diferencial é feito com as lesões sésseis serrilhadas por serem lesões microscopicamente semelhantes, mas que possuem potencial maligno.

### 12.4.5.3 Lesões sésseis serrilhadas/Adenoma serrilhado

Lesões caracterizadas por proliferação epitelial serrilhada pré-maligna, podendo haver displasia associada. Correspondem a cerca de 10% de todos os pólipos colorretais, sendo mais comuns em cólon proximal. Aparecem como lesões sésseis ou planas, mal delimitadas.

Microscopicamente, nota-se pólipos apresentando arquitetura serrilhada que compromete toda a altura da cripta com dilatação do terço basal e crescimento horizontal em relação a muscular da mucosa, diferenciando do PH. Há também proliferação glandular assimétrica. Áreas de displasia podem ser vistas, identificadas pelo pleomorfismo nuclear com núcleos hiper cromáticos (mais basofílicos) e irregulares, figuras de mitose frequentes, nucléolos proeminentes e perda da polaridade nuclear, caracterizando o degrau de transição para a progressão da lesão sésseis serrilhada (LSS) em carcinoma.

Quando a LSS não for completamente retirada, o acompanhamento periódico desse paciente é indicado.

### 12.4.5.4 Adenomas Tradicionais

Lesões benignas pré-neoplásicas compostas por epitélio displásico, os Adenomas Tradicionais (AT) não possuem padrão serrilhado. A incidência aumenta com a idade, sendo um achado comum em pacientes acima dos 50 anos. Por esse motivo e por ser uma lesão precursora do adenocarcinoma de cólon, pacientes a partir dos 50 anos ou com história familiar de câncer colorretal devem realizar colonoscopia de rastreamento. Geralmente assintomáticos, pode ocorrer sangramento, dor abdominal e alteração do hábito intestinal, principalmente em lesões maiores.

Na colonoscopia, apresentam-se como pólipos pedunculados, sésseis ou planos, que podem ser removidos por polipectomia ou mucosectomia.

No exame anatomopatológico os AT são classificados como:

- adenomas tubulares: compostos por glândulas displásicas pequenas e arredondadas;
- adenomas vilosos: compostos por glândulas displásicas altas com arquitetura vilosa;

- adenomas tubulovilosos: apresentam ambos componentes em proporção variada, apresentando, pelo menos, 25% de cada um.

A displasia é dividida em alto e baixo grau, de acordo com o pleomorfismo nuclear e arquitetura glandular. Lesões de baixo grau apresentam núcleos alongados e hiper cromáticos, com pseudoestratificação (Figura 12.11). Já nas de alto grau os núcleos tornam-se maiores e vesiculosos, com nucléolos proeminentes, perda da polaridade basal e ocorre a união das glândulas umas as outras formando o padrão chamado de cribriforme.

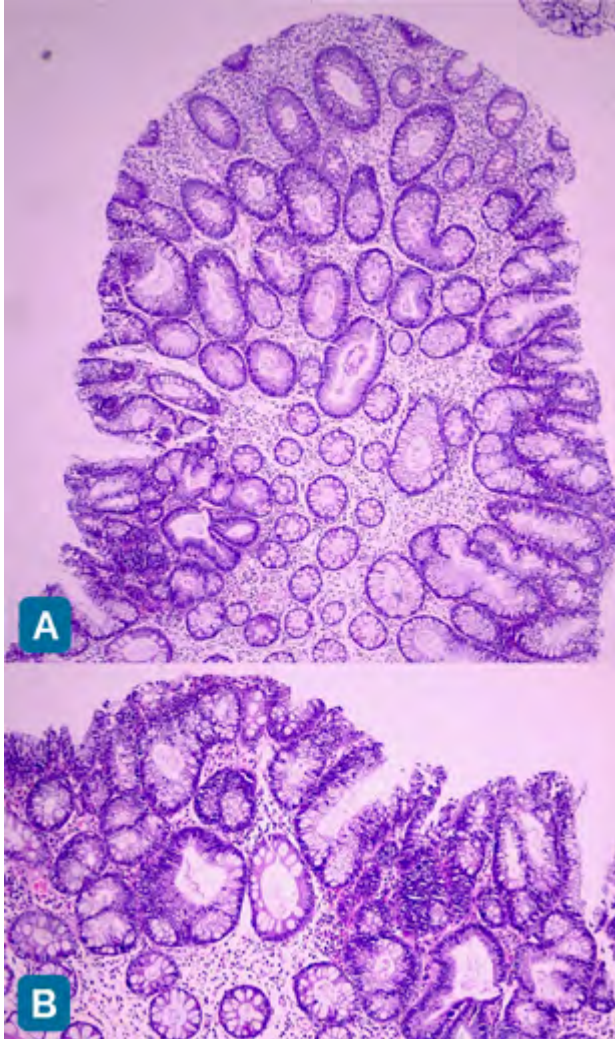


Figura 12.11: Adenoma tubular com displasia de baixo grau. A. Estrutura polipoide com glândulas superficiais com núcleos hiper cromáticos e pseudoestratificação. B. Maior aumento, com maior evidência das características celulares.

A maioria dos AT não evoluem para carcinoma; no entanto, alguns fatores estão associados com maior chance de progressão como: grande número de pólipos, lesões grandes, maior proporção de arquitetura vilosa e displasia de alto grau associada.

As mutações relacionadas às LSS e AT, assim como as síndromes familiares serão descritas mais adiante neste capítulo.

## 12.4.6 Neoplasias

Tumores de cólon e reto são os tipos mais comuns de neoplasias do trato gastrointestinal. Em contrapartida, mesmo sendo responsáveis por 90% do comprimento total do canal digestivo, neoplasias de intestino delgado são incomuns, com uma diminuição progressiva ao longo dos segmentos. A maioria dos carcinomas são originados na segunda porção duodenal, junto a ampola de Vater, por esse motivo tumores desta região devem ser diferenciadas entre origem em mucosa duodenal ou ampolar. Além disso, as neoplasias de intestino delgado têm associação frequente com duas patologias: Doença Celíaca e Doença de Crohn.

### 12.4.6.1 Neoplasias neuroendócrinas

Os tumores neuroendócrino bem diferenciados (NET) do intestino delgado e da ampola de Vater são neoplasias epiteliais com diferenciação neuroendócrina, muitas vezes funcionantes (produtores de hormônios). Mais de 95% dos NETS estão localizados na primeira e segunda porção duodenais e na região da ampola. A grande maioria dos tumores são achados incidentais por serem assintomáticos, e, quando produzem sintomas, estes estão diretamente relacionados aos hormônios produzidos ou aos efeitos de massa causados pelas lesões maiores, como obstrução intestinal. Cerca de um terço dos casos está associado a Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 1 (NEM1).

Macroscopicamente aparecem como pequenas lesões polipoides submucosas, geralmente menores de 2,0cm. Raramente são lesões grandes e infiltrativas. Infiltração profunda da camada muscular e serosa pode ser vista. No exame histológico uma neoplasia com células agrupadas apresentando núcleos regulares e cromatina granular em “sal e pimenta” é vista, semelhante aos tumores neuroendócrinos de outros órgãos. As neoplasias são classificadas em 3 diferentes graus de acordo com o número de mitoses no H&E o índice mitótico na imuno-histoquímica (Ki67) (vide Tabela 12.1). Costumam expressar marcadores imuno-histoquímicos de diferenciação neuroendócrina como cromogranina e sinaptofisina.

A sobrevida em 5 anos de pacientes com NETs em ampola é de 82%. Neoplasias menores de 2,0cm apresentam melhor prognóstico. Metástases linfonodais são frequentes, mas parecem não ter impacto direto na sobrevida.

### 12.4.6.2 Adenocarcinoma

Corresponde a 98% de todas as neoplasias malignas do cólon. É a segunda causa mais comum de câncer em mulheres e a terceira em homens, com pico de incidência entre 60-70 anos de idade. São divididos anatomicamente em adenocarcinomas de cólon direito ou proximal e de cólon esquerdo. Tumores de cólon direito costumam ser polipoides ou exofíticos, raramente causando obstrução, com tendência a ser assintomáticos por mais tempo. Carcinomas localizados em cólon esquerdo ou reto correspondem a maioria das neoplasias colorretais, apresentam-se como lesões anelares, infiltrativas e constrictivas, causando as chamadas “fezes em fita” e, em muitos casos, obstrução. Alterações do hábito intestinal, dor abdominal e hematoquezia são queixas comuns.

Além das predisposições genéticas e eventos moleculares (descritos adiante), os fatores de risco relacionados a adenocarcinoma colorretal incluem aspectos dietéticos (consumo de gorduras e carne vermelha), álcool, obesidade e história de DII. Dieta rica em fibras e exercício físico regular tem fator protetor.

Na avaliação anatomopatológica, o segmento intestinal ressecado é aberto na face antimesentérica e a lesão identificada. Critérios como localização e tamanho do tumor, profundidade de infiltração, comprometimento de outras estruturas e perfuração, devem ser visualizados. Microscopicamente, aparecem como neoplasia infiltrativa apresentando diferenciação glandular (Figura 12.12) ou mucinosa.

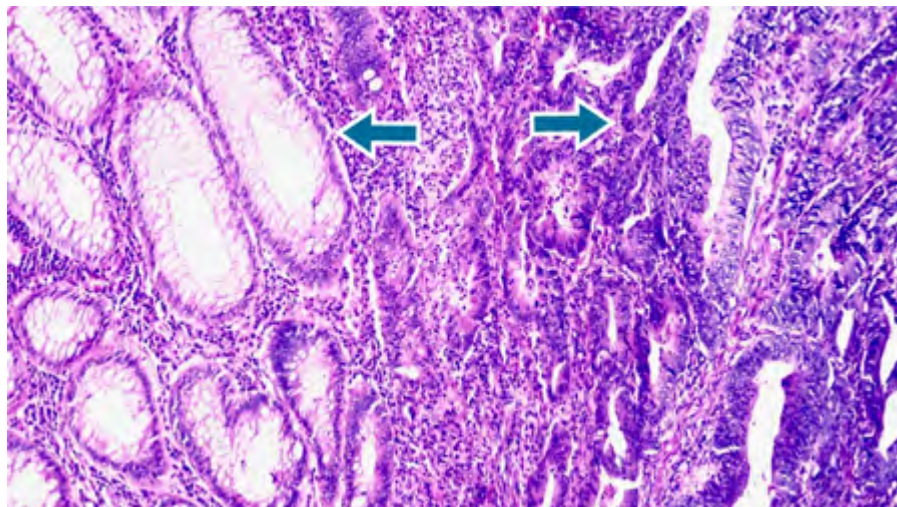


Figura 12.12: Adenocarcinoma colorretal, à esquerda glândulas não neoplásicas regulares, com células caliciformes e núcleos pequenos e uniformes (seta preta); à direita glândulas neoplásicas irregulares, com núcleos hipercromáticos e aumentados de tamanho (seta vermelha).

O grau de diferenciação tumoral deve ser descrito, neoplasias com morfologia mais semelhante ao tecido não neoplásico e com maior formação glandular (>95%) são consideradas bem diferenciadas (grau 1), neoplasias intermediárias são moderadamente diferenciadas (grau 2) e neoplasias com maior pleomorfismo e menor diferenciação glandular (<50%) são pouco diferenciadas (grau 3) (Figura 12.13).

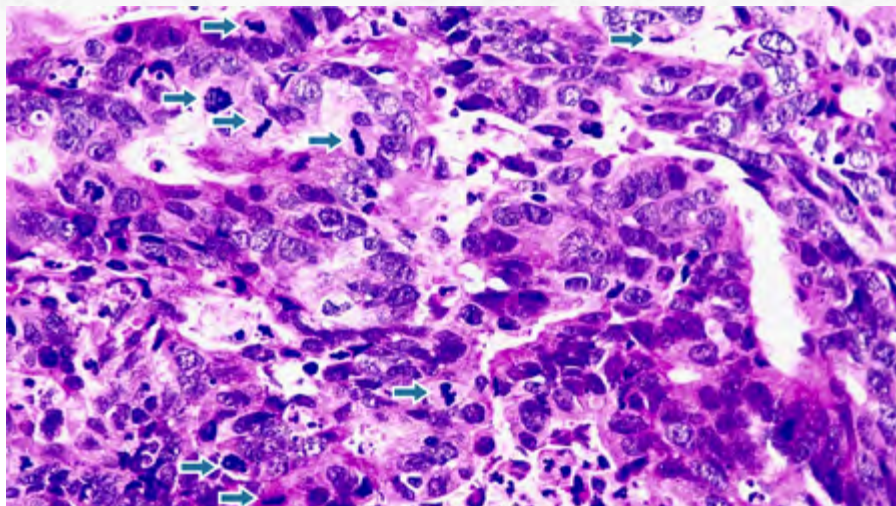
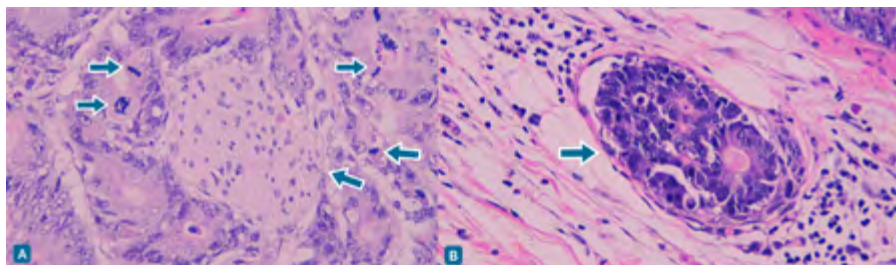


Figura 12.13: Adenocarcinoma pouco diferenciado. Pouca formação glândular, núcleos irregulares, hiper cromáticos e numerosas figuras de mitose (setas amarelas).

Há ainda, alguns tumores que possuem mínimo ou nenhum grau de diferenciação, sem formação glandular ou mucinosa, os quais são consideradas carcinomas indiferenciados. Nestes casos, exame imuno-histoquímico precisa ser realizado para confirmar a histogênese da lesão. Adenoma com displasia pode ser identificado adjacente ao tumor, demonstrando a progressão para carcinoma.

Apesar de vários fatores estarem relacionados com pior prognóstico, como invasão perineural e invasão vascular (Figura 12.14), a profundidade de infiltração da lesão e a presença de metástases em linfonodos (Figura 12.15) são considerados mais relevantes. Além disso, a perfuração tumoral é uma complicação que ocorre em torno de 2 a 9% dos adenocarcinomas colorretais, estando associada a alta morbidade e mortalidade hospitalar, sendo mais comum em pacientes idosos.



Figuras 12.14: Adenocarcinoma colorretal. A. Invasão perineural. Note as glândulas neoplásicas envolvendo segmento de nervo (seta vermelha), figuras de mitose são frequentes (setas amarelas). B. Invasão vascular. Glândulas neoplásicas no interior de um vaso (seta preta).

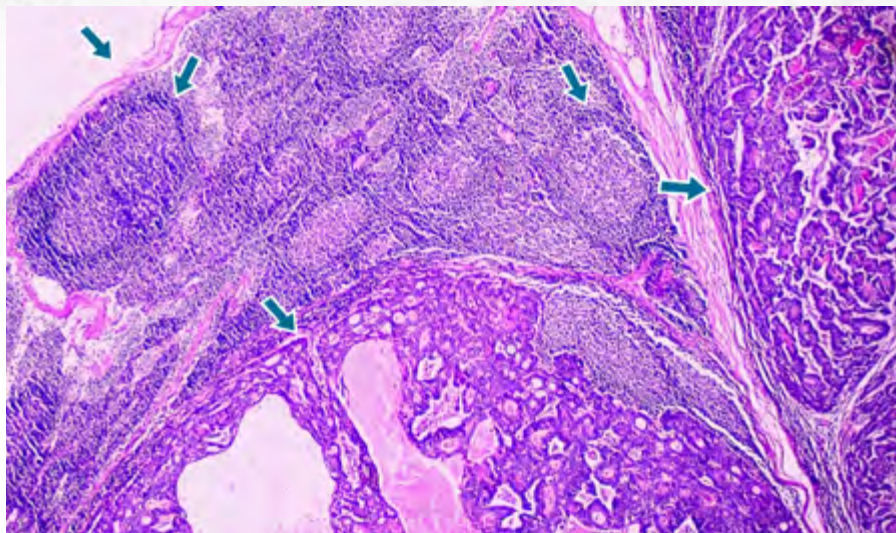


Figura 12.15: Adenocarcinoma com metástase para linfonodo. Células tumorais (setas amarelas) dentro do tecido linfoide. O linfonodo pode ser reconhecido pela presença de cápsula (seta preta) e folículos linfoides (setas vermelhas).

## 12.4.7 Eventos moleculares e síndromes genéticas

As mutações podem ser germinativas (hereditárias) ou somáticas (adquiridas), constituindo a base de qualquer processo neoplásico e dando início a carcinogênese.

### 12.4.7.1 Via APC $\beta$ - catenina/Sequência clássica adenoma-carcinoma

A maioria dos carcinomas colorretais esporádicos (cerca de 80%) apresentam mutação nessa via. Para entender como essa alteração pode dar origem a estes tumores, é preciso compreender o funcionamento normal dessa via e as transformações a nível celular.

O gene Polipose Adenomatosa Coli (APC) é um gene supressor tumoral que contribui para a migração ordenada das células intestinais nas criptas, tem papel na adesão celular e na codificação de uma proteína citoplasmática que regula negativamente os níveis intracelulares da  $\beta$ -catenina, mantendo-os baixos.

O APC e a  $\beta$ -catenina fazem parte de uma via que regula a proliferação celular chamada via de sinalização WNT. Na célula normal o APC degrada a  $\beta$ -catenina através da formação de um complexo, quando o WNT se liga ao seu receptor, ele envia sinais que impedem essa degradação, ocorrendo o aumento da  $\beta$ -catenina intracitoplasmática que se transloca para o núcleo e ativa a proliferação celular.

Para o desenvolvimento dos adenomas, os dois alelos do gene APC devem estar inativados, levando a uma perda de função da proteína que não irá mais degradar de forma correta a  $\beta$ -catenina. A partir desse momento, é como se a via de sinalização WNT estivesse sempre ativada. Dessa forma, a  $\beta$ -catenina se acumula, transloca para o núcleo e se liga a um fator de transcrição chamado TCF que ativa genes relacionados a proliferação celular, como ciclina D1 e MYC. Mais tardiamente, outras mutações adicionais ocorrem, como a ativação da oncoproteína KRAS, inativação em do gene SMAD4 e no gene supressor tumoral TP53.

A *Polipose Adenomatosa Familiar* (PAF) é uma doença autossômica dominante causada pela mutação no gene APC. A severidade da doença, assim como suas manifestações, varia de acordo com a posição dessa mutação. Caracterizada pela presença de múltiplos pólipos adenomatosos colorretais (em número superior a 100 pólipos), os quais começam a surgir na adolescência. Há ocorrência de pólipos em diversos locais do trato gastrointestinal, como estômago e duodeno, além de tumores desmóides, neoplasias malignas extraintestinais e alterações benignas em outros órgãos.

Apresentam-se com centenas a milhares de pólipos em cólon e reto, com diferentes tamanhos, tipos histológicos (tubulares, vilosos e tubulovilosos) e graus de displasias, que compartilham das mesmas características morfológicas dos adenomas esporádicos.

As variantes incluem *Polipose Adenomatosa Familiar Atenuada* (pacientes com menos de 100 pólipos colorretais), *Síndrome de Gardner* (pólipos colorretais, osteomas, fibromas, lipomas, cistos epidérmicos, tumores desmóides e anormalidades dentárias) e *Síndrome de Turcot* (pólipos colorretais e tumores em sistema nervoso central). Esta última está associada também à instabilidade de microssatélites.

Pacientes com PAF devem realizar colectomia profilática precoce, uma vez que o risco de adenocarcinoma colorretal é de 100% aos 45 anos, e necessitam de acompanhamento pela possibilidade de neoplasias malignas em outros sítios.

#### 12.4.7.2 Via da Instabilidade de Microssatélites

Em torno de 10 a 15% dos carcinomas colorretais irão apresentar alterações nessa via, podendo ser esporádicas (associadas a hipermetilação de MLH1) ou adquiridas (Síndrome de Lynch-ver adiante). Para compreender melhor essa via alguns conceitos devem ser revisados.

Microssatélites: regiões com sequências curtas e repetidas de DNA, propensas a expansão no momento de replicação do DNA.

Genes de reparo do DNA: genes responsáveis por corrigir erros que ocorrem durante a replicação do DNA.

Quando ocorre mutação de um dos genes responsáveis pelo reparo do DNA, a correção de erros do DNA não irá acontecer, fazendo com que haja o acúmulo de mutações (até 1000 vezes mais) predominantemente ao nível de microssatélites, o que é chamado de Instabilidade de Microssatélites.

A *Síndrome de Lynch* (SL) é uma desordem autossômica dominante, responsável por aproximadamente 2% a 3% dos carcinomas colorretais, resulta em mutações que afetam os genes de reparo do DNA (MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2). Além de carcinomas colorretais, os pacientes têm predisposição a apresentar neoplasias em outros órgãos como: endométrio, estômago, pâncreas, bexiga, rim, dentre outros.

Histologicamente, o carcinoma colorretal associado à instabilidade de microssatélites apresenta maior infiltração por linfócitos, pouca diferenciação, áreas com células em anel de sinete e mucina. Imuno-histoquímica (Figura 12.16) para as proteínas de reparo do DNA deve ser realizada quando há suspeita clínica e constitui o primeiro passo da investigação diagnóstica.



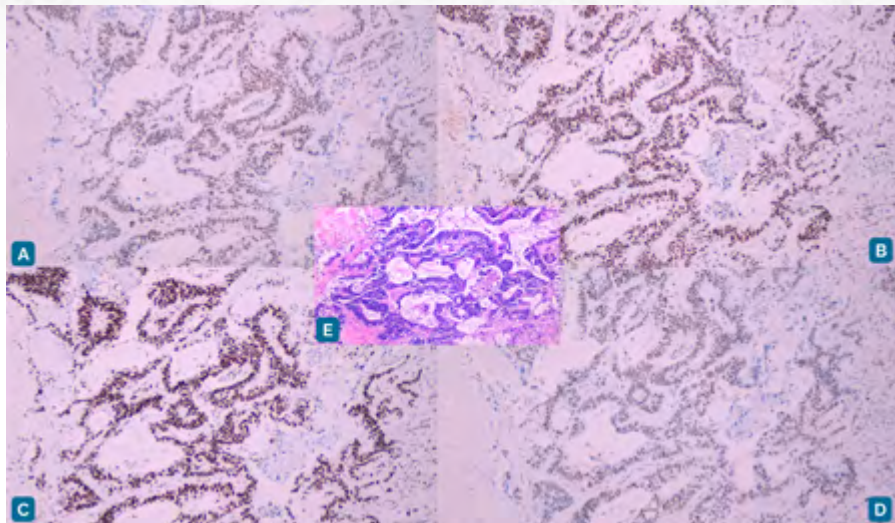


Figura 12.16: Avaliação imuno-histoquímica para avaliação dos genes de reparo do DNA. A. MLH1. B. MSH2. C. MSH6. D. PMS2. E. Adenocarcinoma colorretal com expressão nuclear intacta das quatro proteínas avaliadas.

## 12.5 Canal anal

### 12.5.1 Anatomia e histologia

O canal anal constitui a parte terminal do TGI. Mede cerca de 3 a 4 cm de comprimento, inicia no final do reto e termina no orifício anal, sendo completamente extraperitoneal. A transição entre a mucosa glandular e a pele denomina-se linha pectínea.

Apresenta epitélio de três tipos histológicos, a parte superior composta por epitélio colunar (glandular) semelhante ao colorretal, a parte média é constituída pela transição escamocolunar e a parte inferior por epitélio escamoso não queratinizante sem apêndices epidérmicos (pelos e glândulas apócrinas e sudoríparas).

### 12.5.2 Lesões benignas e lesões pré-neoplásicas

#### 12.5.2.1 Hemorroidas

Lesões mais comuns e conhecidas do canal anal, são dilatações anormais das veias da região. Estão presentes em cerca de 5% da população, e são raras em pacientes com menos de 30 anos de idade. Surgem do aumento da pressão intra-abdominal, como em casos de constipação de longa data ou gestação. Manifestam-se com sangramento, prolapso e dor local.

São classificadas como internas, quando são recobertas por epitélio de transição ou glandular, ou externas, quando são revestidas por epitélio escamoso.

Microscopicamente, são observados vasos dilatados submucosos, algumas vezes com trombose e hemorragia adjacente. Pode haver erosão e ulceração do epitélio da mucosa, assim como infiltrado inflamatório. Lesões intraepiteliais associadas ao HPV (ver adiante) podem estar presentes.

Outras lesões benignas incluem pólipos fibroepiteliais e ectopia gástrica.

### 12.5.2.2 Condiloma acuminado

Lesão benigna com proliferação do epitélio escamoso associada à infecção pelo HPV, pode ocorrer tanto na zona de transformação, quanto na parte distal do canal anal. Mais comum em pacientes jovens, geralmente na terceira década de vida. Está associado mais comumente com HPV de baixo risco oncogênico (subtipos 6 e 11). Fatores de risco incluem imunodeficiências e múltiplos parceiros sexuais.

No exame anatomopatológico, a lesão é caracterizada por hiperplasia do epitélio escamoso com paraqueratose (queratinização anormal com manutenção de núcleos na camada córnea). O terço superior epitelial apresenta células com núcleos irregulares e halos claros perinucleares (coilocitos). Displasia pode estar associada em alguns casos.

Lesões pequenas podem regredir e devem ser tratadas de forma conservadora. Lesões maiores e com displasia associada exigem ressecção e acompanhamento, principalmente em pacientes HIV positivos.

### 12.5.2.3 Displasia anal escamosa

Também chamada de neoplasia intraepitelial escamosa, é caracterizada pela displasia do epitélio escamoso associada à infecção pelo HPV. São divididas em displasias de baixo e alto grau. Enquanto que as lesões de baixo grau geralmente regredem, as lesões de alto grau têm maior chance de progredir para carcinoma.

## 12.5.3 Neoplasias

### 12.5.3.1 Carcinoma de Células Escamosas

Neoplasia originada na mucosa escamosa do canal anal com produção de queratina e frequente associação com o HPV. A maioria dos pacientes com CEC é diagnosticada a partir dos 60 anos, no entanto, apresentação mais precoce pode ser vista em pacientes com imunodeficiência. Com prevalência maior no sexo feminino, o principal fator de risco é a infecção pelo HPV (principalmente o HPV16).

Macroscopicamente, espessamento da mucosa ou lesão polipoide pode ser vista. No exame microscópico, a neoplasia é caracterizada por células grandes com núcleos irregulares, citoplasma eosinofílico e queratinização, que infiltram a parede.

O estágio da neoplasia no momento do diagnóstico é o fator prognóstico mais importante.

Outras neoplasias de canal anal incluem: adenocarcinoma e neoplasias neuroendócrinas.

## 12.6 Apêndice cecal

### 12.6.1 Anatomia e histologia

O apêndice cecal é uma estrutura sacular com fundo cego, atinge cerca de sete centímetros de comprimento na idade adulta e 0,3 a 0,8 cm de diâmetro. Está localizado usualmente na parede posteromedial do ceco, podendo estar em topografia não usual. Não apresenta função bem estabelecida.

Histologicamente, é estruturado como o intestino: mucosa, submucosa, muscular própria e serosa, exceto pela presença de folículos linfóides proeminentes distribuídos de forma circunferencial.

### 12.6.2. Anormalidades congênicas

#### 12.6.2.1 Agenesia

Consiste na ausência de apêndice cecal, que pode ou não estar associada a ausência de ceco. Tem relação com a trissomia do cromossomo 18 ou a ingestão de talidomida pela mãe. Na hipoplasia, o apêndice cecal é desenvolvido, porém de forma limitada.

Outras anormalidades congênicas incluem: obliteração da luz, duplicação do apêndice cecal e ectopias gástricas, esofágicas, ileais ou pancreáticas.

### 12.6.3 Alterações benignas e inflamatórias

#### 12.6.3.1 Obliteração fibrosa

Consiste na substituição da luz apendicular por células fusiformes com a presença ou não de infiltrado inflamatório crônico e adipócitos, associado a perda dos folículos linfóides. Pode acometer toda a extensão do apêndice, sendo a ponta a região mais afetada.

#### 12.6.3.2 Endometriose

Envolve geralmente a serosa e a muscular própria do apêndice cecal. Consiste na presença de glândulas, estroma endometrial e sinais de hemorragia antiga (hemossiderina) na parede do órgão.

#### 12.6.3.3 Apendicite aguda

Apendicite aguda pode se desenvolver em qualquer idade, tendo o pico de incidência na segunda e terceira décadas de vida. Raramente, pode afetar neonatos com quadro de enterocolite necrotizante, fibrose cística, doença de Hirschsprung ou bacteremia associada com corioamnionite.

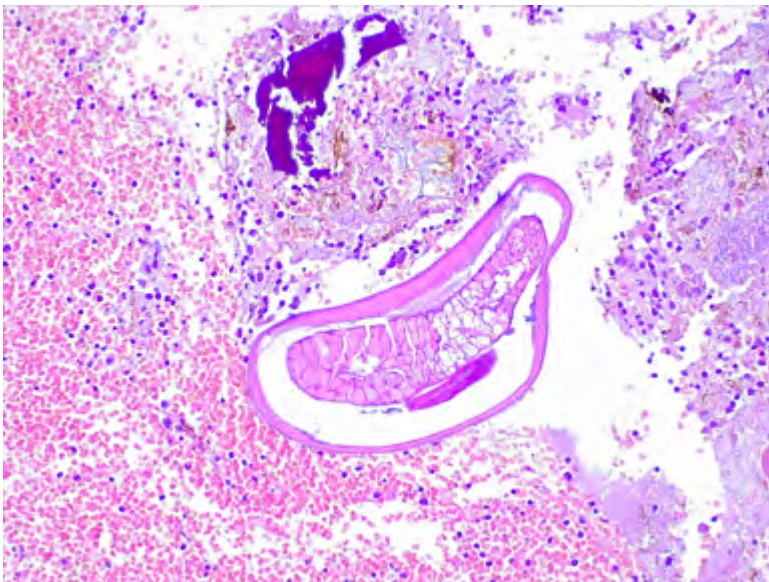
A etiologia da apendicite é multifatorial e pode envolver obstrução (vide Tabela 12.3), isquemia, infecção ou fatores hereditários. A obstrução da luz do apêndice afeta sua nutrição sanguínea, resultando em perda da integridade da mucosa com consequente translocação bacteriana. As bactérias mais frequentemente envolvidas na infecção são: *Bacterioides fragilis* e *Escherichia coli*. Pode haver também infecção fúngica ou parasitária associada (Figura 12.17).

**Tabela 12.3: Causas de obstrução do apêndice**

Fecalitos
Restos alimentares
Muco
Parasitas
Neoplasias
Endometriose
Corpo estranho
Hiperplasia linfoide

O quadro clínico envolve dor abdominal em quadrante inferior direito, anorexia, febre, náuseas e vômitos. Importante lembrar que quando em posição não usual, a dor referida pelo paciente pode ser atípica.

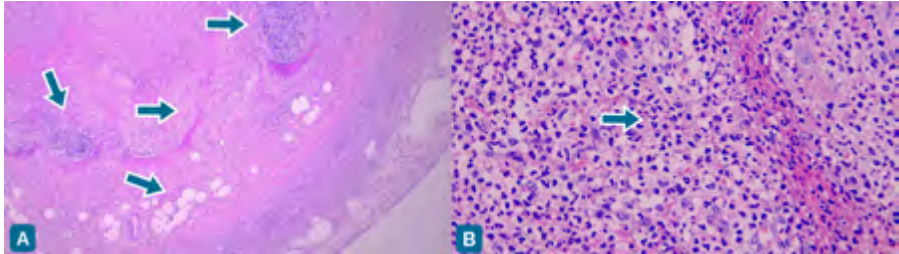
No exame anatomopatológico, o apêndice cecal apresenta a serosa congesta, de aspecto granular ou com material fibrinoide. O mesoapêndice geralmente está afetado pela inflamação. O diagnóstico microscópico consiste em infiltração da parede por processo inflamatório agudo constituído predominantemente por neutrófilos, podendo ser focal ou difuso, com edema e congestão na parede do órgão. Debris necróticos e colônias bacterianas podem estar presentes (Figura 12.18).



**Figura 12.17: *Enterobius vermicularis* na luz do apêndice cecal.**

Quando não tratada, as principais complicações incluem: perfuração, abscessos pélvicos ou hepáticos, peritonite generalizada e sepse.

Pode haver ainda periapendicite como é chamada a inflamação da serosa sem envolvimento das outras camadas da parede cecal. Tal condição deve ser lembrada ao avaliar mulheres com dor em quadrante inferior direito do abdômen, uma vez que apresenta como provável etiologia, patologias de origem pélvica, como a salpingite (vide Tabela 12.4).



**Figura 12.18: Apendicite aguda.** A. Denso processo inflamatório infiltrando a parede do apêndice cecal (seta preta) com extensão ao tecido adiposo adjacente (seta amarela). Note os folículos linfóides característicos do órgão (setas vermelhas). B. Maior aumento evidenciando numerosos neutrófilos (seta preta).

**Tabela 12.4: Causas de periapendicite: inflamação e edema restritos a serosa e muscular própria.**

Doença inflamatória pélvica
Colite
Diverticulite
Inflamação associada a neoplasias de cólon
Doença inflamatória intestinal
Doenças urológicas
Aneurisma de aorta
Infecções intestinais

## 12.6.4 Neoplasias

Os tumores de apêndice apresentam, na sua maioria, origem epitelial e mesenquimal.

### 12.6.4.1 Tumores neuroendócrinos

O apêndice cecal é local relativamente comum de neoplasias neuroendócrinas, correspondendo a 20% de todos os tumores carcinóides do trato gastrointestinal. O tumor neuroendócrino bem diferenciado representa a neoplasia mais comum do apêndice. Na grande maioria dos casos, é um achado incidental pós-apendicectomia.

Macroscopicamente, apresenta-se como lesão nodular, bem delimitada e de coloração amarelada. Histologicamente, é semelhante aos vistos em estômago e intestino delgado (Figura 12.19), assim como sua classificação é feita pelo índice mitótico e Ki67 (vide

Tabela 12.1). Raramente, os tumores neuroendócrinos têm potencial de enviar metástases (1.4- 8.8% dos casos), sendo a apendicectomia considerada curativa.

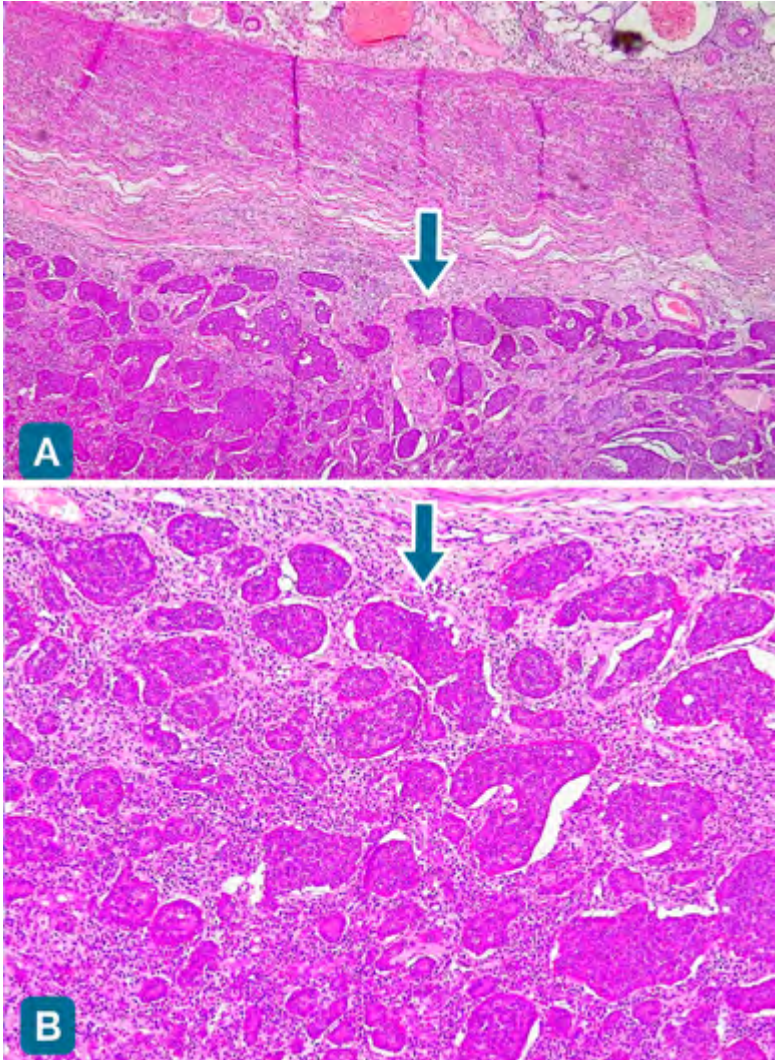


Figura 12.19: Tumor neuroendócrino bem diferenciado de apêndice cecal. A e B. Grupos organoides de células monomórficas, com cromatina em “sal e pimenta”.

#### 12.6.4.2 Neoplasias mucinosas

Subdivide-se em neoplasia mucinosa de baixo ou alto grau e consiste na proliferação epitelial mucinosa com a presença de mucina extracelular. Macroscopicamente, o apên-

dice cecal apresenta dilatação da luz preenchida por material mucoide e adelgaçamento da parede. No exame microscópico, a mucosa é substituída por células epiteliais com vacúolos intracitoplasmáticos de muco e mucina extracelular (Figura 12.20). Nas neoplasias mucinosas de baixo grau, há menor quantidade de células, apresentando núcleos pequenos e uniformes, enquanto que, nas de alto grau, há uma maior celularidade, com núcleos pleomórficos, hiper cromáticos e aumentados de tamanho.

A principal complicação é a dissecação da parede pela neoplasia com ruptura da serosa e conseqüente extravasamento de mucina para a cavidade peritoneal, causando o chamado Pseudomixoma Peritoneal.

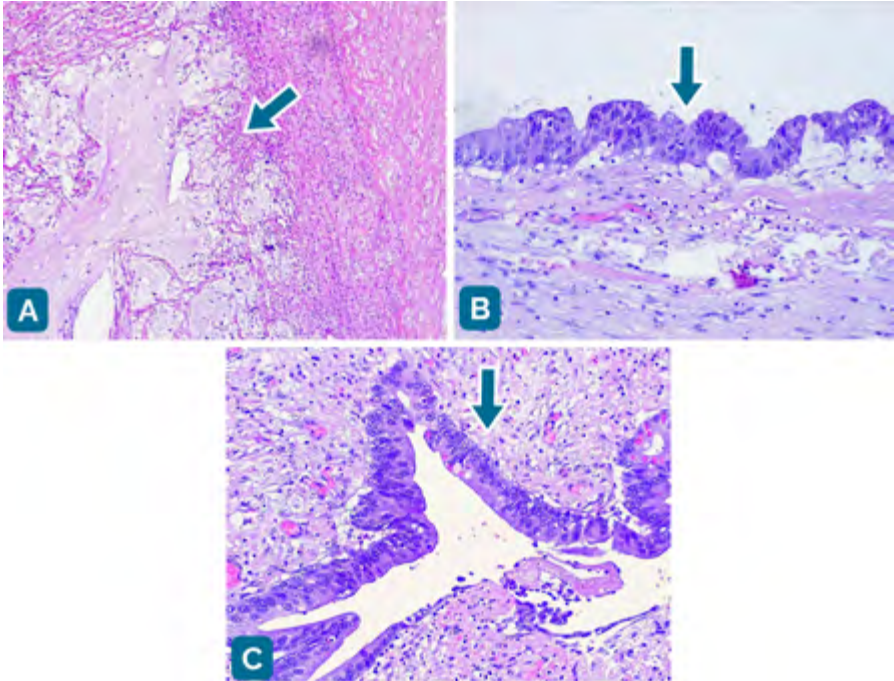


Figura 12.20: Neoplasia mucinosa do apêndice cecal. A. Mucina extracelular. B e C. Células epiteliais com displasia associada.

### 12.6.4.3 Adenocarcinoma

O adenocarcinoma de apêndice cecal é menos comum do que a neoplasia neuroendócrina e a neoplasia mucinosa de baixo grau. É mais frequente na sexta e sétima décadas de vida e no sexo masculino. Costuma apresentar-se com quadro de apendicite aguda, massa abdominal ou obstrução. O adenocarcinoma mucinoso perfaz cerca de 40% dos carcinomas de apêndice cecal.

Outras lesões do apêndice incluem: pólipos hiperplásicos e lesões serrilhadas e, mais raramente, o tumor do estroma gastrointestinal (GIST).

## Referências Bibliográficas

1. Achildi O, Grewal H. Congenital anomalies of the esophagus. *Otolaryngol Clin North Am.* 2007;40:219-244.
2. A. Grin, C. Streutker. *Esophagitis, Old histologic concepts and new thoughts.* Arch. Pathol. Lab. Ed., 139; 2015.
3. Noffsinger, Amy E. Fenoglio-Preiser's gastrointestinal pathology. 4th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2017.
4. World Health Organization classification of tumours. Digestive system tumours, 5th edition.
5. AJCC Cancer Staging Manual. 8th Edition. Springer; 2018.