

Dwa przypadki dysplazji w obrębie ektopowej błony śluzowej żołądka w górnej części przełyku

Two cases of dysplasia in heterotopic gastric mucosa in upper oesophagus

Tomasz Operchalski¹, Wojciech Latos², Bogna Drozdowska³, Karolina Sieroń-Stożny², Aleksander Sieroń²

¹Oddział Chirurgiczny Szpitala MSWiA w Katowicach (Surgical Ward of Hospital of Ministry of Interior and Administration, Katowice, Poland)

²Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Angiologii i Medycyny Fizykalnej Śląskiej Akademii Medycznej w Bytomiu (Chair and Clinics of Internal Diseases, Angiology and Physical Medicine at the Medical University of Silesia, Bytom, Poland)

³Katedra i Zakład Patomorfologii Śląskiej Akademii Medycznej w Zabrze (Chair and Institute of Patomorphology at the Medical University of Silesia, Bytom, Poland)

Streszczenie

Ektopowa (heterotopowa) błona śluzowa żołądka w górnej części przełyku (HGMUE, *heterotopic gastric mucosa in upper esophagus*), często opisowo określana w piśmiennictwie jako „plama na wejściu” („*inlet patch*”), jest dostrzegana bezpośrednio pod górnym zwieraczem przełyku podczas powolnego wycofywania endoskopu ze zmienną częstotliwością od 0,1 do 10%. Wydaje się, że znaczenie kliniczne tej najczęściej bezobjawowej anomalii jest niedoceniane. W niniejszej pracy przedstawiono 2 przypadki dysplazji w obrębie makroskopowo typowej HGMUE, poruszając problem potencjalnej transformacji nowotworowej tej wrodzonej zmiany.

Opisy przypadków

1. U 65-letniej pacjentki w badaniu endoskopowym stwierdzono w górnej części przełyku wygładzony, nieco zapadnięty obszar zaczerwienionej i połyskliwej błony śluzowej o wymiarach około 20 × 20 mm i ostrych granicach, wysuwając podejrzenie ektopii błony śluzowej żołądka w górnej części przełyku. W badaniu histopatologicznym stwierdzono ognisko dysplazji w obrębie HGMUE.

2. U drugiej, również 65-letniej chorej, po 2 tygodniach leczenia nadżerkowego zapalenia przełyku (Los Angeles) w badaniu kontrolnym stwierdzono wygojenie nadżerek, natomiast przy powolnym wycofywaniu endoskopu uwidoczniło się bezpośrednio pod górnym zwieraczem przełyku dobrze ograniczone 2 obszary zmienionej w stosunku do otoczenia błony śluzowej, połyskliwej, wygładzonej i zaczerwienionej. W badaniu histopatologicznym rozpoznano 2 ektopie błony śluzowej żołądka w przełyku i wykryto w jednym z wycinków dysplazję małego stopnia.

Wnioski: Mimo że w większości przypadków ektopia błony śluzowej żołądka pozostaje anomalią asymptomatyczną, to przedstawione 2 przypadki pacjentek z dysplazją w jej obrębie wskazują na możliwość transformacji nowotworowej.

Słowa kluczowe: ektopowa (heterotopowa) błona śluzowa żołądka w górnej części przełyku, endoskopia

Abstract

Ectopic (heterotopic) gastric mucosa in the upper esophagus (HGMUE), frequently referred to as an “inlet patch” in the literature, is visible directly under the upper oesophageal sphincter during a slow retraction of an endoscope with a variable frequency ranging from 0.1 to 10%. It seems that the clinical significance of this anomaly, most frequently asymptomatic, remains underestimated.

By presenting 2 cases of dysplasia within the macroscopically typical HGMUE in this paper we would like to bring up the important problem of potential neoplastic transformation of this congenital change.

Case study

1. An endoscopic examination carried out on a 65 year old female patient, complaining of a recurrence of heavy heartburn, discomfort in the epigastrium and other ailments of a dyspeptic character, revealed a slightly collapsed smooth area of reddened and shiny mucosa sized app. 20 × 20 mm, with well-marked

borders, suspected to be HGMUE. Results of histopathological examination of the specimen collected in the upper oesophagus disclosed a focus of low grade dysplasia in the heterotopic gastric mucosa.

2. The second patient, also a 65 year old female, was treated for esophagitis erosiva (Los Angeles). A supervisory endoscopic examination carried out after 2 weeks of intensive conservative treatment, introduced with lansoprazole in a dose 2×30 mg, revealed almost completely healed erosions. However, it also revealed two well-defined, shiny, smooth and reddened areas of mucosa, different comparing to their surroundings, just below the upper oesophageal sphincter during a slow retraction of the endoscope. Results of the histopathological examination of the bifocal change of the mucosa revealed two ectopies. One of them contained a focus of low grade dysplasia.

Conclusion: Despite the fact, that most HGMUE lesions remain asymptomatic anomalies, the two above-presented cases of patients with dysplasia in heterotopic gastric mucosa indicate the possibility of neoplastic transformation.

Key words: ectopic (heterotopic) gastric mucosa in the upper oesophagus, endoscopy

Wstęp

Ektopowa (heterotopowa) błona śluzowa żołądka w górnej części przełyku (HGMUE, *heterotopic gastric mucosa in upper esophagus*) jest zmianą wykrywaną w endoskopii górnego odcinka przewodu pokarmowego ze zmienną częstotliwością od 0,1 do 10% [3]. Zmiana ta, często opisowo określana w piśmiennictwie jako „plama na wejściu” („*inlet patch*”), jest dostrzegana bezpośrednio pod górnym zwieraczem przełyku podczas powolnego wycofywania endoskopu. Najczęściej jest widoczna jako owalna, czerwona, gładka i lśniąca, wyraźnie odgraniczona struktura, nieco zapadnięta, bądź uniesiona ponad powierzchnię otaczającej błony śluzowej [1–3]. Wydaje się, że znaczenie kliniczne tej najczęściej bezobjawowej anomalii jest niedoceniane. Ektopowa błona śluzowa żołądka w górnej części przełyku może prowadzić do poważnych powikłań oraz być podłożem rozwoju raka [4, 5, 6]. Przedstawiając w niniejszej pracy 2 przypadki dysplazji w obrębie makroskopowo typowej HGMUE, poruszono istotny problem potencjalnej transformacji nowotworowej tej wrodzonej zmiany [7–9]. Poprzez nakreślenie odpowiedniego algorytmu postępowania, w prezentowanej pracy wskazano na konieczność zwracania szczególnej uwagi na górną część przełyku, traktowaną zwykle pobieżnie, w poszukiwaniu HGMUE podczas badania endoskopowego [2, 3]. W niniejszym badaniu przedstawiono kryteria pozwalające wskazać te przypadki ektopii o typie HGMUE, które wymagają dalszego monitorowania ze względu na zwiększone ryzyko złośliwienia [10, 11].

Opis przypadków

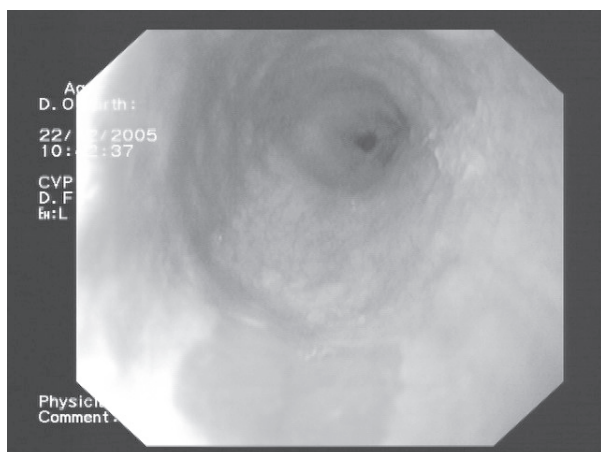
1. Pacjentka, lat 65, leczona w trybie ambulatoryjnym od 5 lat w Poradni Gastroenterologicznej przy Szpitalu Specjalistycznym nr 2 w Bytomiu z powodu dolegliwości ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego. Wśród objawów zgłaszanych przez chorą dominowały: wzdęcia, bóle w nadbrzuszu, uczucie zgagi, przelewania w jamie brzusznej. Przy pierwszej wizycie w 2000 roku wykonano USG jamy brzusznej, które nie wykazało istotnych odchyleń od normy, oraz panendoskopię ujawniającą powierzchowne zapalenie błony śluzowej żołądka o największym nasileniu w okolicy przedodźwiernikowej z dodatnim wynikiem testu ureazowego na obecność bak-

Introduction

Ectopic (heterotopic) gastric mucosa in the upper oesophagus (HGMUE) is a lesion detected during an endoscopy of the upper section of the gastrointestinal tract with a variable frequency ranging from 0.1 to 10% [3]. This lesion, frequently referred to as an “inlet patch” in the literature, is visible directly under the upper oesophageal sphincter during a slow retraction of an endoscope. Most frequently it is visible as an oval, red, smooth and shiny structure with well-marked borders, slightly collapsed or elevated over the surface of the surrounding mucosa [1–3]. It seems that the clinical significance of this anomaly, most frequently asymptomatic, remains underestimated. HGMUE can lead to serious complications and become a basis for cancer development [4, 10]. By presenting 2 cases of dysplasia within the macroscopically typical HGMUE in this paper, we would like to bring up the important problem of potential neoplastic transformation of this congenital change [7–9]. Trying to develop a proper procedure we indicate the necessity of paying special attention to the upper oesophagus, which is usually treated quite casually, looking for HGMUE during an endoscopic examination [2, 3]. In the presented study we suggest criteria allowing the indication of cases of HGMUE-type ectopy which require further monitoring because of an increased risk of malignancy [10, 11].

Case study

1. A patient, 65 years old, was treated in the out-patients department for the last 5 years in the Clinics of Gastroenterology at Specialist Hospital no. 2 in Bytom due to ailments of the upper section of gastrointestinal tract. Among symptoms notified by the patient the following predominated: flatulence, pain in the epigastrium, a sensation of heartburn and intestinal rumbling. At the first visit in 2000, a USG of abdominal cavity was performed which did not show any significant deviation from the norm, while a panendoscopy revealed superficial gastritis with aggravation in the antrum, with a positive result of the CLO test for presence of *Helicobacter pylori*. Results of laboratory tests, blood cell count and hepatic profiles were within the normal range. Among other laboratory tests only an elevation of the ESR value — 20



Rycina 1. Ekotopowa błona śluzowa żołądka w górnej części przełyku

Figure 1. Ectopic gastric mucosa in the upper part of esophagus

terii *Helicobacter pylori* (CLO test, *Campylobacter-like organism test*). Wyniki badań laboratoryjnych morfologii krwi oraz profil badań wątrobowych mieściły się w granicach normy. Wśród innych wyników pracownianych stwierdzono jedynie podwyższenie OB — 20 i podwyższone stężenie triglicerydów — 2,57. Wówczas w leczeniu farmakologicznym przeprowadzono eradykację *Helicobacter pylori*, stosując amoksycylinę, klarytromycynę i omeprazol w typowym schemacie, a następnie kontynuowano terapię przy użyciu omeprazolu i mebeveryny. Podczas wizyty kontrolnej po miesiącu terapii stwierdzono wyraźną poprawę stanu zdrowia pacjentki i ustąpienie dolegliwości dyspeptycznych. W kolejnych latach wymienione dolegliwości okresowo nawracały. W kilku badaniach endoskopowych uwidoczniono zawsze jedynie powierzchowne zapalenie błony śluzowej części antralnej żołądka o różnym stopniu nasilenia, a w powtarzanych badaniach USG obraz narządów jamy brzusznej i przestrzeni pozaotrzewnowej nie odbiegał od przyjętych norm. Dolegliwości zwykle ustępowały po zastosowaniu inhibitorów pompy protonowej (PPI, *proton pump inhibitors*) oraz leków prokinetycznych.

We wrześniu 2005 roku pacjentka zgłosiła się ponownie z powodu nawrotu silnej zgagi, uczucia dyskomfortu w nadbrzuszu i innych dolegliwości o charakterze dyspeptycznym. W kolejnym badaniu endoskopowym w górnej części przełyku stwierdzono wygładzony, nieco zapadnięty obszar zaczerwienionej i połyskliwej błony śluzowej o wymiarach około 20 × 20 mm o ostrych granicach (ryc. 1). Na podstawie obrazu endoskopowego wysunięto podejrzenie obecności HGMUE i pobrano wycinek do badania histopatologicznego. Ponadto uwidoczniono drobne płaskie nadżerki bezpośrednio ponad nieco uniesioną linią Z. Wpust w ocenie na wprost i w inwersji wydawał się wydolny. Błona śluzowa w części antralnej miała cechy zapalenia powierzchownego, a wynik testu ureazowego był ujemny. Innych odchyleń od stanu prawidłowego nie odnotowano. Również wyniki badań laboratoryjnych: morfologii krwi, białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive pro-*

and increased level of triglycerides — 2.57 mmol/l were found. At that time eradication of *Helicobacter pylori* was performed with amoxicillin, clarythromycin and omeprazole applying the standard scheme, and then therapy was continued with omeprazole and mebeverine. At a follow-up visit after a month of treatment a clear improvement in the patient's condition, as well as the disappearance of dyspeptic ailments, was found. These ailments periodically reoccurred during subsequent years. In several endoscopic examinations only superficial mucositis of various aggravation was always visible in the antral part of the stomach, and in repeated USG tests images of abdominal cavity organs and the retroperitoneal space was not different from accepted standards. These ailments usually disappeared following the application of proton pump inhibitors and prokinetic drugs.

In September 2005 the patient reported again complaining of the recurrence of heavy heartburn, discomfort in the epigastrium and other ailments of a dyspeptic character. The next endoscopic examination revealed a slightly collapsed, smooth area of reddened and shiny mucosa sized app. 20 × 20 mm, with well-marked borders (Fig. 1). Basing on the endoscopic image a suspicion of the presence of ectopic gastric mucosa in the upper oesophagus was postulated and a specimen was collected for histopathological tests. Moreover, small, flat erosions were found directly over the elevated line Z. A direct examination of the cardia and in inversion seemed to be efficient. The mucosa in the antral section had features of superficial inflammation and the result of a CLO test was negative. No other departures from the normal condition were noted. The results of laboratory tests, blood cell count, CRP and hepatic tests were also within the range of reference values. The result of a histopathological examination of the mucosa specimen collected from the upper oesophagus performed in the Histopathology Laboratory in Specialist Hospital No. 2 in Bytom was as follows: Fragment of cardia-type mucosa. *Gastritis chronica minimalis, metaplasia intestinalis absenta, dysplasia (neoplasia) epithelii glandularis focalis minoris gradus* (Fig. 2A). The applied treatment with pantoprazol in a dose of 2 × 40 mg *p.o.* daily led to the alleviation of symptoms after 2 weeks of treatment and its complete disappearance in the 4th week of treatment.

2. A patient, 65 years old, was admitted to the Department of Internal Diseases in the Chair and Clinics of Internal Diseases, Angiology and Physical Medicine at Specialist Hospital No. 2 in Bytom on 28.11.2006 because of significant weakness, chronic anaemia refractory to treatment with iron supplementation, with concurrent weakness and effort dyspnoea. The patient also presented ailments of the gastrointestinal tract — namely heartburn and periodical discomfort in the epigastrium. For several years the patient had been treated for arterial hypertension and spine joint degeneration. Blood cell count at admission was: RBC 3.61 M/μL, HGB 7.06 g/dL, HCT 23.5%, WBC 5.34 M/μL, with iron content of 15.0 μg/dL. Among additional tests, the following were performed: a radiography of the chest revealing moderate enlarge-

tein) i prób wątrobowych mieściły się w zakresie wartości referencyjnych. Poniżej przedstawiono wynik badania histopatologicznego wycinka błony śluzowej górnej części przełyku, przeprowadzonego w Pracowni Histopatologii Szpitala Specjalistycznego nr 2 w Bytomiu (fragment błony śluzowej wpustu): *Gastritis chronica minimalis, metaplasia intestinalis absenta, dysplasia (neoplasia) epithelii glandularis focalis minoris gradus* (ryc. 2A). Podjęto leczenie pantoprazolem w dawce 2×40 mg p.o. dziennie, co doprowadziło do złagodzenia objawów po 2 tygodniach leczenia, a ich całkowite ustąpienie w 4. tygodniu leczenia.

2. Pacjentka, lat 65, przyjęta na Oddział Wewnętrzny Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych, Angiologii i Medycyny Fizykalnej Szpitala Specjalistycznego nr 2 w Bytomiu dnia 28.11.2006 roku z powodu znacznego osłabienia, przewlekłej anemii niepoddającej się leczeniu preparatami żelaza z towarzyszącym osłabieniem i dusznością wysiłkową. Chora zgłaszała również dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego: zgagę i odczuwanie okresowo dyskomfortu w nadbrzuchu. Pacjentka od kilkunastu lat była leczona z powodu nadciśnienia tętniczego i choroby zwyrodnieniowej stawów kręgosłupa. Wartości morfologii krwi pacjentki podczas przyjęcia wynosiły: erytrocyty (RBC, *red blood cells*) $3,61 \text{ M}/\mu\text{L}$, hemoglobina (HGB, *hemoglobin*) $7,06 \text{ g/dL}$, hematokryt (HCT, *hematocrit*) $23,5\%$, leukocyty (WBC, *white blood cells*) $5,34 \text{ M}/\mu\text{L}$, przy zawartości żelaza $15,0 \mu\text{g/dL}$. Wśród badań dodatkowych wykonano RTG klatki piersiowej ujawniające powiększenie mięśnia sercowego w stopniu miernym, USG jamy brzusznej ukazujące powiększenie wątroby z homogenym echem o charakterze stłuszczenia. Podczas USG gruczołu tarczowego w płacie lewym stwierdzono drobne ognisko o średnicy około $8,3 \text{ mm}$, a w mammografii zmiany dysplastyczne w obu piersiach bez cech złośliwości.

Pierwsza panendoskopia wykonana dnia 05.12.2005 roku uwidoczniła w dolnym odcinku przełyku 3 podłużne nadżerki obejmujące sąsiednie fałdy i zlewające się nad wpustem, zajmujące blisko 60% obwodu przełyku (Los Angeles). Linia Z była uniesiona, nierówna. Błona śluzowa części przedodżwiernikowej była w całości zmieniona, zapalnie zaczerwieniona z licznymi nadżerkami płaskimi. Wycinek pobrany z okolicy antrum i kąta żołądka na test ureazowy w kierunku infekcji *Helicobacter pylori* był negatywny. W kolonoskopii nie wykazano zmian patologicznych poza obecnością żylaków kanału odbytu. Wdrożono intensywne leczenie zachowawcze, stosując lansoprazol w dawce 2×30 mg oraz preparat żelaza. Stosowano także leki przeciwnadciśnieniowe. Po kilkunastu dniach leczenia dolegliwości dyspeptyczne uległy jedynie częściowemu złagodzeniu. W kontrolnym badaniu endoskopowym, wykonanym po 2 tygodniach leczenia, zmiany nadżerkowe przełyku były wygojone, natomiast przy powolnym wycofywaniu endoskopu bezpośrednio pod górnym zwieraczem przełyku uwidoczniło się dobrze ograniczone 2 obszary zmienionej w stosunku do otoczenia śluzówki, połyskliwe, wygładzonej i zaczerwienionej. Na podstawie obrazu endoskopowego rozpoznano wrodzoną ektopię błony śluzowej żołądka w górnej części przełyku. Poza tym ujawniono również cechy nie-

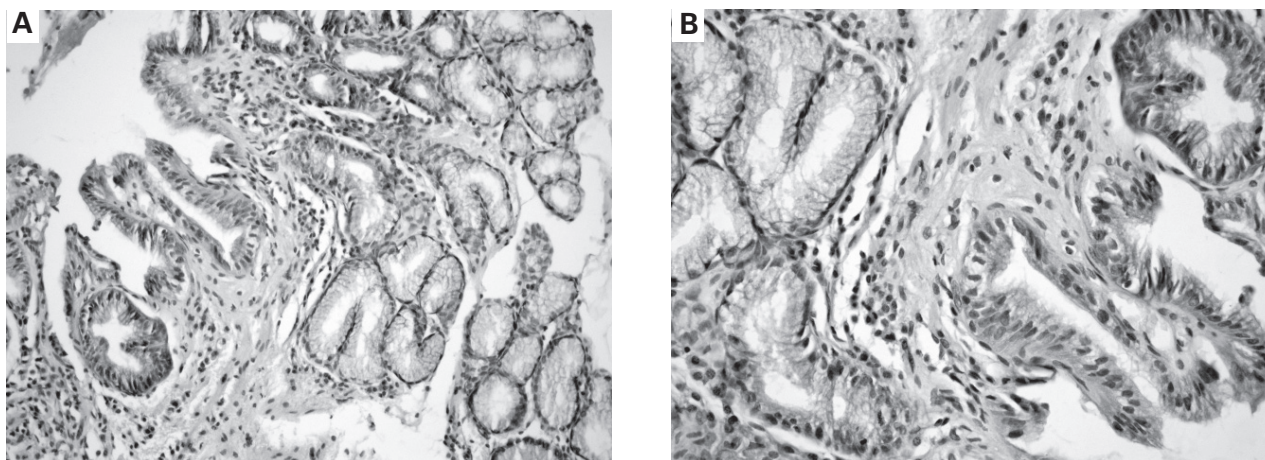
ment of myocardium, a USG of the abdominal cavity revealing liver enlargement with homogenous echo of a steatosis character. In a USG of the thyroid gland a small focus in the left lobe was revealed, with a diameter of app. 8.3 mm , and in a mammography — dysplastic changes in both breasts, without features of malignancy.

The first panendoscopy performed on 05.12.2005 revealed three oblong erosions covering neighbouring folds in the lower oesophagus and joining over the cardia covering nearly 60% of the oesophagus's circumference (Los Angeles). Line Z was elevated and uneven. The whole mucosa of the antrum was changed, inflammatory and reddened with numerous flat erosions. A specimen collected from the antrum and stomach angle area for urease tests to detect infection with *Helicobacter pylori* produced a negative result. A colonoscopy did not reveal any pathological changes except the presence of anal canal varices. Intensive conservatory treatment was introduced with lansoprazole in a dose of 2×30 mg as well as iron preparation. Anti-hypertensive drugs were also administered. Following several days of the treatment dyspeptic ailments were only partially alleviated. In the check-up endoscopic examination performed after 2 weeks of treatment, erosions of the oesophagus were healed but two well-defined shiny, smooth and reddened mucosa, different comparing to their surroundings were revealed just below the upper oesophageal sphincter during a slow retraction of the endoscope. Based on the endoscopic image, the presence of congenital ectopic gastric mucosa in the upper oesophagus was diagnosed. Moreover, features of cardia insufficiency were revealed as well as the presence of a sliding hernia. A check-up endoscopy was recommended following 6 weeks of treatment (lansoprazole in a dose of 2×30 mg a day) in order to monitor the lesion found in the oesophagus. In the check-up endoscopy, the presence of a bifocal change of the mucosa just below the intrinsic sphincter of the oesophagus was still confirmed. Specimens were collected for histopathological tests. Line Z was still elevated and uneven, with a tongue-like process. The whole gastric mucosa was reddened, without erosions and with local features of atrophy. The result of the histopathological examination of the bifocal change of mucosa in the upper oesophagus was as follows: 1. *Gastritis chronica superficialis et fragmenta epithelii plani cum dysplasia focalis minoris gradus* (Fig. 2B). 2. *Gastritis chronica partim erosiva et proliferatio focalis epithelii plani*.

In both above-presented cases the post-hospitalization recommendations included the further protracted application of PPI, with periodical check-ups in the gastrological out-patients department, and an endoscopy after 6 months of treatment, with the collection of specimens for the monitoring of changes within ectopic gastric mucosa in the upper oesophagus.

Discussion

A rapid increase in number of cases of oesophagus adenocarcinomas has been noted during the last



Rycina 2A, B. Obraz mikroskopowy HGMUE z dysplazją małego stopnia
Figure 2A, B. Microscopical image of HGMUE with low grade dysplasia

wydolności wpustu oraz obecność przepukliny wślizgowej. Zalecono kontrolną endoskopię po 6 tygodniach leczenia (lansoprazol w dawce 2×30 mg na dobę) w celu monitorowania zmiany umiejscowionej w przełyku. W kontrolnym badaniu endoskopowym w dalszym ciągu można było stwierdzić dwuogniskową zmianę w obrębie błony śluzowej tuż poniżej górnego zwieracza przełyku. Pobrano wycinki do badań histopatologicznych. Linia Z nadal była uniesiona i nierówna z językową wypustką. Błona śluzowa żołądka w całości zaczerwieniona, bez nadżerek, miejscami wykazywała cechy zaniku. Poniżej przedstawiono wynik badań histopatologicznych dwuogniskowej zmiany w obrębie śluzówki górnej części przełyku: 1. *Gastritis chronica superficialis et fragmenta epithelii plani cum dysplasia focalis minoris gradus* (ryc. 2B). 2. *Gastritis chronica partim erosiva et proliferatio focalis epithelii plani*.

W obu prezentowanych przypadkach w zaleceniach poszpitalnych uwzględniono dalsze przewlekłe stosowanie PPI z okresowymi kontrolami w poradni gastrologicznej oraz wykonanie po 6 miesiącach badań endoskopowych z pobraniem wycinków monitorujących ewolucję zmian w obszarach HGMUE.

Dyskusja

W ostatnich 30 latach notuje się gwałtowne zwiększenie liczby zachorowań na raka gruczołowego przełyku. Opisana tendencja powoduje, że obecnie jest on rozpoznawany prawie równie często, jak rak płaskonabłonkowy. Gruczolakorak najczęściej rozwija się na podłożu przełyku Barretta, czyli w segmencie błony śluzowej dystalnego odcinka przełyku pokrytego metaplastycznym nabłonkiem gruczołowym [12–14]. Dzieje się tak w następstwie przewlekłej ekspozycji na treść żołądkową zarzucaną do przełyku, w przebiegu chronicznego refluksu żołądkowo-przełykowego (GERD, *gastro-esophageal reflux disease*). Ryzyko powstania nowotworu złośliwego w obrębie tak zmienionej błony śluzowej szacuje się na 5–10% i jest zarazem 30–40-krotnie większe niż w populacji ogólnej [15, 16].

30 years. This tendency causes that this carcinoma is at present diagnosed as frequently as squamous cell carcinoma. Adenocarcinoma is usually developed based on Barrett's oesophagus, that is on the segment of the mucosa of the distal section of the oesophagus covered by metaplastic glandular epithelium [12–14]. This is due to a chronic exposure to gastric contents refluxed into the oesophagus in the course of the chronic gastroesophageal reflux (GERD). The risk of the formation of malignant carcinoma within this changed mucosa is estimated as 5–10% and is at the same time 30–40 times higher than in the general population [15, 16].

Ectopic (heterotopic) gastric mucosa in the upper oesophagus (HGMUE), as a change that could be a basis for its adenocarcinoma, has been noted in the literature so far as a very rare cause of carcinoma, or has been completely omitted [7, 8, 17, 18]. Chatelain and Flejou in 1998 presented a case of a 61 year old man in whom a hyperplastic polyp had been found within HGMUE mucosa of body-type. This observation suggests that neoplastic transformation can take place within a lesion of HGMUE character [19, 20]. In particular, a description of the case of polypectomy preceded by an endosonographic examination of an adenoma with a high grade dysplasia developed within HGMUE proves the possibility of oncogenesis on a HGMUE basis [21]. Up to the beginning of 2006 there had been 25 documented cases of adenocarcinoma formed based on ectopic mucosa in the upper oesophagus.

Immunohistochemical tests revealed numerous similarities to the specialized epithelium of Barrett's oesophagus and HGMUE in respect to mucin profile. The expression of studied cytokeratins: 7 and 20, and showed the presence of neuro-endocrine cells excreting glucagons and somatotropin release inhibiting hormone and pancreatic polypeptide. This weighs in favour of the hypothesis, that both HGMUE and ectopic mucosa of Barrett's oesophagus originate from the submucosal oesophageal glands [22]. Thus, two different paths of the pathogenic development of these changes are adopted: a congeni-

Dotychczas ektopowa błona śluzowa żołądka w górnej części przełyku (HGMUE), jako zmiana mogąca stanowić punkt rozwoju gruczolakoraka przełyku, była pomijana lub jedynie wzmiankowana w piśmiennictwie jako bardzo rzadka jego przyczyna [7, 8, 17, 18]. Chatelain i Flejou w 1998 roku przedstawili przypadek 61-letniego mężczyzny, u którego stwierdzono polipa hiperplastycznego w obrębie HGMUE o typie śluzówki dna. Obserwacja ta zwraca uwagę na fakt, że w obrębie zmiany o charakterze HGMUE może dochodzić do transformacji nowotworowej [19, 20]. Szczególnie opis przypadku polipektomii poprzedzonej badaniem endosonograficznym gruczolaka z ogniskiem o wysokim stopniu dysplazji, rozwiniętego w obrębie HGMUE, dowodzi możliwości onkogenezy na podłożu HGMUE [21]. Do początku 2006 roku opisano 25 udokumentowanych przypadków raka gruczołowego, który powstał na podłożu HGMUE.

W przeprowadzonych badaniach immunohistochemicznych ujawniono liczne podobieństwa wyspecjalizowanego nabłonka przełyku Barretta i HGMUE pod względem profilu mucyny i ekspresji badanych cytokeratyn: 7 i 20 oraz wykazano obecność komórek neuroendokrynych wydzielających glukagon, somatostatynę oraz polipeptyd trzustkowy. Przemawia to za hipotezą, że zarówno HGMUE, jak i ektopowa błona śluzowa przełyku Barretta, wywodzą się z podśluzowych gruczołów przełyku [22]. Przyjmuje się zatem 2 różne drogi rozwoju patogenetycznego powstania tych zmian: wrodzony, ogniskowy, zaburzony rozwój błony śluzowej w górnej części przełyku prowadzący do powstania HGMUE oraz miejscową zamianę nabłonka wielowarstwowego płaskiego poprzez metaplastię u dorosłych z GERD. Badania genetyczne potwierdzające wystąpienie tych samych mutacji w genach supresorowych p53 w komórkach gruczolakoraka rozwijającego się na podłożu obu wyżej wymienionych patologii, a także ich małe zróżnicowanie histopatologiczne są kolejnymi cechami wskazującymi na ich podobną patogenezę [18].

W jednej z publikowanych prac określono, zwracając szczególną uwagę na górną część przełyku podczas badań endoskopowych górnego odcinka przewodu pokarmowego, częstość występowania HGMUE na blisko 3% badanych [23]. Wśród 20 analizowanych przypadków HGMUE, aż w 2 przypadkach badanie histopatologiczne pobranych rutynowo wycinków ujawniło dysplazję. W obliczu tych alarmujących faktów należy zadać pytanie, czy powinno się częściej myśleć o HGMUE jako potencjalnym punkcie wyjścia nowotworu złośliwego [3].

Rak przełyku jest jednym z nowotworów wykrywanych w większości przypadków w znacznym stopniu zaawansowania, a wczesne zmiany spotyka się niezwykle rzadko. Zatem wydaje się oczywistym, że należy starannie i uważnie badać górną część przełyku, którą można prawidłowo ocenić jedynie przy bardzo powolnym wycofywaniu aparatu [2, 3]. Dowiedziono, że czerwone plamy na wejściu, będące HGMUE z dysplazją bądź nie, niczym nie różniły się między sobą w obrazie endoskopowym [23]. Zatem mając na uwadze przytoczone wyniki badań, z każdej zmiany o typie „plamy na wejściu” po-

tal, focal, disturbed development of mucosa in upper oesophagus leading to the formation of HGMUE, and a topical exchange of stratified epithelium through metaplasia in adults with GERD. Genetic tests confirming the occurrence of the same mutations in suppressor genes p53 in adenocarcinoma cells developing based on the a/m pathologies, and their small histopathological differentiation are the next features indicating a similar pathogenesis [18].

In one of the papers already published by our team, we have determined the frequency of HGMUE detection during endoscopic examination of the upper section of the gastrointestinal tract as almost 3% when special attention was paid to the upper oesophagus [23]. Among 20 analysed cases of HGMUE, in as much as 2 cases the routinely collected histopathological specimens revealed the presence of dysplasia. Facing these alarming facts, it seems to be necessary to ask a question: should not HGMUE be more frequently perceived as a potential starting point for a malignant carcinoma [3]?

Carcinoma of the oesophagus is one of the cancers usually detected in a significantly progressed state, and early stages are extremely rarely detected. Thus, it seems obvious that upper oesophagus should be carefully and cautiously examined. An examination is possible only during a very slow retraction of the endoscope [2, 3]. We have proven that red inlet patches whether HGMUE with dysplasia or without, were no different from each other in an endoscopic image [23]. We believe also that a specimen for histopathological examination should be collected from each lesion of the inlet patch type suspected to be ectopic.

We suggest the following procedure involving proper diagnostic and therapeutic measures appropriate to the result of a endoscopic and histopathological examination [24, 25]. In cases of HGMUE found by an endoscopic examination, and following the collection of specimens from the lesions, further action should depend on the histopathological diagnosis. It may be assumed that in case of HGMUE without dysplasia control, endoscopies with biopsy should be recommended once every 3–5 years. In cases of HGMUE with a focus of dysplasia of a low or undefined level, a check-up endoscopy with a biopsy should be repeated after 6 months. In patients with HGMUE with high grade dysplasia but without carcinoma, a check-up endoscopy with the collection of subsequent specimens should be performed 4–6 weeks after intensive treatment with proton pump inhibitors administered in a full dosage. Further action should depend on the result of a histopathological examination — if again high grade dysplasia is diagnosed two methods are possible: further conservative treatment and endoscopic supervision, or radical action striving to remove the lesion completely. Decisions to perform surgical treatment should be preceded by an endoscopic ultrasonography (EUS) in order to confirm the superficial character of the lesion [21]. In these cases it is possible to perform an endoscopic or surgical resection of the lesion along with a proper margin of safety [16, 26]. Alternatively, in con-

dejranej o ektopię należałoby pobrać wycinek do badania histopatologicznego.

Poniżej przedstawiono propozycję algorytmu postępowania, który zawiera odpowiednie działania diagnostyczne i terapeutyczne adekwatne do wyniku badania endoskopowego i histopatologicznego [24, 25]. W przypadkach HGMUE stwierdzonych w badaniu endoskopowym i po pobraniu wycinków ze zmian, dalsze postępowanie należy uzależnić od rozpoznania histopatologicznego. Można przyjąć, że w przypadku HGMUE bez dysplazji kontrolne badania endoskopowe z biopsją należy zalecać co 3–5 lat. W przypadku HGMUE z ogniskiem dysplazji małego lub nieokreślonego stopnia kontrolną endoskopię z biopsją powinno się wykonać co 6 miesięcy. U chorych z HGMUE z dysplazją dużego stopnia bez raka kontrolną endoskopię z pobraniem kolejnych wycinków powinno się wykonywać 4–6 tygodni po intensywnym leczeniu inhibitorami pompy protonowej w pełnych dawkach. Dalsze postępowanie należy uzależnić od wyniku badania histopatologicznego — w przypadku powtórnego rozpoznania dysplazji dużego stopnia można rozważyć 2 drogi postępowania: dalsze leczenie zachowawcze i nadzór endoskopowy lub radykalne postępowanie z dążeniem do całkowitego usunięcia zmiany. Decyzję o leczeniu zabiegowym należałoby poprzedzić ultrasonografią endoskopową (EUS, *endoscopic ultrasound*), aby potwierdzić powierzchowny charakter zmiany [21]. W takich przypadkach możliwe jest endoskopowe bądź chirurgiczne wycięcie zmiany z odpowiednim marginesem bezpieczeństwa [16, 26]. Alternatywnie w postępowaniu zachowawczym zaleca się pobranie wycinków po 3 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy.

W przypadku wykrycia ogniska raka gruczołowego, który najczęściej graniczy bezpośrednio z obszarem dysplazji wysokiego stopnia, najlepszym rozwiązaniem jest operacja, gdy istnieje możliwość jej przeprowadzenia. W sytuacji, gdy kolejne badania kontrolne ujawniają dysplazję małego stopnia w obrębie ektopowej błony śluzowej żołądka w górnej części przełyku lub stwierdzono dysplazję dużego stopnia przy przeciwwskazaniach do leczenia operacyjnego, można rozważyć zastosowanie endoskopowej termokoagulacji z równoczesnym aplikowaniem dużych dawek inhibitorów pompy protonowej [27]. W opisanym przypadku takiego postępowania u 38-letniego mężczyzny z objawowym HGMUE ze znacznie nasiloną dysfagią w badaniu kontrolnym po 15 miesiącach stwierdzono całkowitą regresję zmiany i zastąpienie ektopowej błony śluzowej przez prawidłowy nabłonek wielowarstwowy płaski [5, 28]. Obecnie w fazie badań znajduje się fotodynamiczna metoda leczenia dysplazji dużego stopnia [29].

Wnioski

Ektopia błony śluzowej żołądka w górnej części przełyku jest zmianą występującą nierzadko, a częstość jej wykrywania w badaniu endoskopowym zależy od świadomości i czujności badającego. Mimo, że w większości przypadków HGMUE pozostaje anomalią asymptoma-

servative treatment it is recommended to collect specimens after 3 months, and then every 6 months.

In cases of the detection of a focus of adenocarcinoma, which most frequently is directly adjacent to the area of high grade dysplasia, the best solution is surgery, if possible. If a subsequent check-up examination reveals low level dysplasia within the ectopic gastric mucosa in the upper oesophagus, or high grade dysplasia is found with contraindications for surgery, endoscopic thermal electrocoagulation with a simultaneous administration of high doses of proton pump inhibitors can be carried out [27]. In a reported case of this kind of procedure regarding a 38 year old man with symptomatic HGMUE and significantly intensified dysphagia, a check-up examination performed 15 months later found complete regression of the lesion and the exchange of ectopic mucosa for regular stratified epithelium [5, 28]. At present, the photodynamic method of treatment of high grade dysplasia is being studied [29].

Conclusions

Ectopic gastric mucosa in the upper oesophagus is a not infrequently lesion, and the frequency of its detection in an endoscopic examination depends on the awareness and vigilance of the examiner. Despite the fact that the majority of HGMUE cases remain asymptomatic anomalies, the two above-presented cases of patients with dysplasia in HGMUE indicate the possibility of neoplastic transformation. These patients must be absolutely covered with a supervision program including endoscopic examinations and biopsies of lesions, and in cases when high grade dysplasia and adenocarcinoma are found, patients should be qualified for urgent oncological treatment.

Piśmiennictwo (References)

1. Weber J, Kohler B, Harloff M *et al.* Heterotopic gastric mucosa in the upper gastrointestinal tract: endoscopic incidence, appearance and clinical significance. *Leber Magen Darm*. 1987; 17: 220-225.
2. Maconi G, Pace F, Vago L *et al.* Prevalence and clinical features of heterotopic gastric mucosa in the upper oesophagus (inlet patch). *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000; 12: 745-749.
3. Latos W, Operchalski T, Drozdowska B *et al.* Inlet patch — prevalence, appearance and clinical consequence of heterotopic gastric mucosa in the upper oesophagus. In press.
4. Akbayir N, Alkim C, Erdem L *et al.* Heterotopic gastric mucosa in the cervical esophagus (inlet patch): endoscopic prevalence, histological and clinical characteristics. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005; 20: 1308-1309.
5. Karnak I, Senocak ME, Akcoren Z *et al.* Ectopic gastric mucosa causing dysphagia due to strictures in a boy. *Surgery* 1999; 9: 413-415.
6. Kohler B, Kohler G, Riemann JF. Spontaneous esophagotracheal fistula resulting from ulcer in heterotopic gastric mucosa. *Gastroenterology*. 1988; 95: 828-30.
7. Abe T, Hosokawa M, Kusumi T *et al.* Adenocarcinoma arising from ectopic gastric mucosa in the cervical esophagus. *Am J Clin Oncol*. 2004; 27: 644-645.

tyczną, to przedstawione 2 przypadki pacjentów z dysplazją w jej obrębie wskazują na możliwość transformacji nowotworowej. Chorych z HGMUE należałoby bezwzględnie objąć programem nadzoru poprzez kontrolne badania endoskopowe wraz z biopsją zmian, a w przypadkach stwierdzenia dysplazji wysokiego stopnia oraz raka gruczołowego należy ich kwalifikować do pilnego leczenia onkologicznego.

8. Noguchi T, Takeno S, Takahashi Y *et al.* Primary adenocarcinoma of the cervical esophagus arising from heterotopic gastric mucosa. *J Gastroenterol.* 2001; 36: 704–709.
9. Von Rahden BH, Stein HJ, Becker K *et al.* Heterotopic gastric mucosa of the esophagus: literature-review and proposal of a clinicopathologic classification. *Am J Gastroenterol.* 2004; 99: 543–551.
10. Cuddihy PJ, Maheshwar A, Griffith H. Symptomatic heterotopic gastric mucosa in the upper oesophagus. *J Laryngol Otol.* 1998; 112: 979–981.
11. Jacobs E, Dehou MF. Heterotopic gastric mucosa in the upper esophagus: a prospective study of 33 cases and review of literature. *Endoscopy* 1997; 29: 710–715.
12. Song ZY, Huang X, Qian KD *et al.* Clinical analysis of 39 cases of heterotopic gastric mucosa in the upper esophagus. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2005; 85: 244–247.
13. Tang P, McKinley MJ, Sporrer M *et al.* Inlet patch: prevalence, histologic type, and association with esophagitis, Barrett esophagus, and antritis. *Arch Pathol Lab Med.* 2004; 128: 444–447.
14. Borhan-Manesh F, Farnum JB. Incidence of heterotopic gastric mucosa in the upper oesophagus. *Gut* 1991; 32: 968–972.
15. Kim EA, Kang DH, Cho HS *et al.* Acid secretion from a heterotopic gastric mucosa in the upper esophagus demonstrated by dual probe 24-hour ambulatory pH monitoring. *Korean J Intern Med.* 2001; 16: 14–17.
16. Galan AR, Katzka DA, Castell DO. Acid secretion from an esophageal inlet patch demonstrated by ambulatory pH monitoring. *Gastroenterology* 1998; 115: 1574–1576.
17. Christensen WN, Sternberg SS. Adenocarcinoma of the upper esophagus arising in ectopic gastric mucosa. Two case reports and review of the literature. *Am J Surg Pathol.* 1987; 11: 397–402.
18. Chatelain D, de Lajarte-Thirouard AS, Tiret E *et al.* Adenocarcinoma of the upper esophagus arising in heterotopic gastric mucosa: common pathogenesis with Barrett's adenocarcinoma? *Virchows Arch.* 2002; 441: 406–411.
19. Chatelain D, Flejou JF. Hyperplastic polyp in heterotopic gastric mucosa. A rare lesion of the cervical esophagus. *Ann Pathol.* 1998; 18: 415–417.
20. Berkelhammer C, Bhagavan M, Templeton A *et al.* Gastric inlet patch containing submucosally infiltrating adenocarcinoma. *J Clin Gastroenterol.* 1997; 25: 678–681.
21. Mion F, Lambert R, Partensky C *et al.* High-grade dysplasia in an adenoma of the upper esophagus developing on heterotopic gastric mucosa. *Endoscopy* 1996; 28: 633–635.
22. Ueno J, Davis SW, Tanakami A *et al.* Ectopic gastric mucosa in the upper esophagus: detection and radiographic findings. *Radiology* 1994; 191: 751–753.
23. Latos W, Operchalski T, Drozdowska B *et al.* Clinical analysis of 20 cases of heterotopic gastric mucosa in the upper oesophagus. In press.
24. von Rahden BH, Stein HJ, Becker K *et al.* Heterotopic gastric mucosa of the esophagus: literature-review and proposal of a clinicopathologic classification. *Am J Gastroenterol.* 2004; 99: 543–551.
25. Takeji H, Ueno J, Nishitani H. Ectopic gastric mucosa in the upper esophagus: prevalence and radiologic findings. *AJR Am J Roentgenol.* 1995; 164: 901–904.
26. Garcia AO, Mazzadi SA, Raffo L *et al.* Heterotopic gastric mucosa in the upper esophagus: report of a case with a fistula. *Dis Esophagus.* 2002; 15: 262–265.
27. McBride MA, Vanagunas AA, Breshnahan JP *et al.* Combined endoscopic thermal electrocoagulation with high dose omeprazole therapy in complicated heterotopic gastric mucosa of the esophagus. *Am J Gastroenterol.* 1995; 90: 2029–2031.
28. Bolla G, Bernardini D, Licursi A *et al.* G. Heterotopic gastric mucosa in the upper esophagus causing dysphagia. *Pediatr Med Chir.* 2003; 25: 285–288.
29. Malhi-Chowla N, Ringley RK, Wolfsen HC. Gastric metaplasia of the proximal esophagus associated with esophageal adenocarcinoma and Barrett's esophagus: what is the connection? Inlet patch revisited. *Dig Dis.* 2000; 18: 183–185.

Adres do korespondencji (Address for correspondence):

Lek. Tomasz Operchalski
Oddział Chirurgiczny Szpitala MSWiA, Katowice
ul. Głowackiego 10, 40-052 Katowice
tel.: (032) 782-72-11
e-mail: drtom@o2.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 06.01.2006 r.