

## HELICOBACTER PYLORI E LINFOMA GÁSTRICO DE CÉLULAS B DA ZONA MARGINAL DO TIPO MALT

### HELICOBACTER PYLORI AND MARGINAL ZONE B-CELL GASTRIC LYMPHOMA OF MALT TYPE

Thamy YAMASHITA<sup>1</sup>

Amilcar Castro de MATTOS<sup>2</sup>

Maria Cristina Furian FERREIRA<sup>3</sup>

Marcelo ALVARENGA<sup>2</sup>

### RESUMO

Linfomas de células B da zona marginal do tecido linfóide associado a mucosa (linfoma MALT) são linfomas extra-nodais, compreendendo mais de 50% dos linfomas gástricos primários. É freqüente a associação entre *Helicobacter pylori* e alguns tumores gástricos, como adenocarcinoma e linfoma MALT. Por isso, pacientes com MALT gástrico geralmente são submetidos ao tratamento para erradicação do *H. pylori*. Entretanto, existem casos não responsivos à terapêutica de erradicação deste microrganismo. Em geral, o linfoma MALT gástrico de baixo grau tem evolução indolente e, quando diagnosticado em estágios precoces, há a possibilidade de cura por meio de tratamento cirúrgico. Neste trabalho, descreveu-se um caso de MALT gástrico avançado, não responsivo ao tratamento clínico para *H.pylori*, e foi revisado os conceitos novos e pertinentes sobre o tratamento desta associação (tumor - agente infeccioso).

**Termos de indexação:** linfoma; linfoma do tecido linfóide associado a mucosa; helicobater pylori; imunoistoquímica; genética.

---

<sup>1</sup> Acadêmica, Curso de Medicina, Centro de Ciências da Vida, Pontifícia Universidade Católica de Campinas. Campinas, SP, Brasil.

<sup>2</sup> Médicos, Serviço de Patologia, Hospital e Maternidade Celso Pierro. Av. John Boyd Dunlop, s/n., Jardim Ipaussurama, 13060-904, Campinas, SP, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: A.C. MATTOS.

<sup>3</sup> Professora, Faculdade de Medicina, Centro de Ciências da Vida, Pontifícia Universidade Católica de Campinas. Campinas, SP, Brasil.

## ABSTRACT

*Marginal zone B-cell lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma) comprise up to 50% of primary gastric lymphomas. It is frequent the association between Helicobacter pylori and some gastric tumors, such as adenocarcinoma and of MALT lymphoma. Therefore, patients presenting gastric MALT lymphoma, are usually submitted to an eradication treatment of H. pylori. However, it is vital to consider some cases in which the clinical treatment for eradication of this bacterium is ineffective. Generally, the low-grade gastric MALT lymphoma has an indolent evolution, so that an accurate and timely diagnosis may offer a cure through surgical treatment. This article describes an advanced gastric MALT case, which was unresponsive to clinical treatment for H. pylori. It also reviews current concepts on pertinent treatment for this binomial (tumor-infectious agent).*

**Indexing terms:** lymphoma; lymphoma, mucosa-associated lymphoid tissue; imuno histochemistry; genetics.

## INTRODUÇÃO

Os linfomas, de um modo geral, são neoplasias com diferentes comportamentos biológicos, podendo ser classificados de diversas maneiras. Por exemplo: os que têm comportamento mais maligno são classificados como “de alto grau de malignidade” ou agressivos. Caso sejam menos malignos são conhecidos como indolentes. Em relação à localização primária, os linfomas podem ser nodais (dos linfonodos) ou extra-nodais (sítio primário fora dos linfonodos ou de outros órgãos linfóides). Os linfomas extra-nodais correspondem a cerca de 40% dos linfomas não-Hodgkin, sendo o trato gastrintestinal, o sítio extranodal mais comum. No estômago, o principal linfoma primário é o MALT<sup>1-3</sup> (*mucosa associated lymphoid tissue*).

Os linfomas MALT gástricos são um grupo específico de linfomas, com características próprias e podem estar relacionados à presença do *Helicobacter pylori*<sup>1,4-11</sup>. A partir desta associação, descreveremos um caso clínico de uma paciente com linfoma MALT, tratada para *H. pylori*, que evoluiu com história adversa, embora tenha sido incluída em protocolos de avaliação endoscópica. Assim, salientamos que o tratamento do *H. pylori* para o controle do MALT gástrico deve ser feito de modo crítico para que o paciente tenha uma boa evolução, ainda que sejam seguidos os atuais protocolos de tratamento.

## Relato de caso

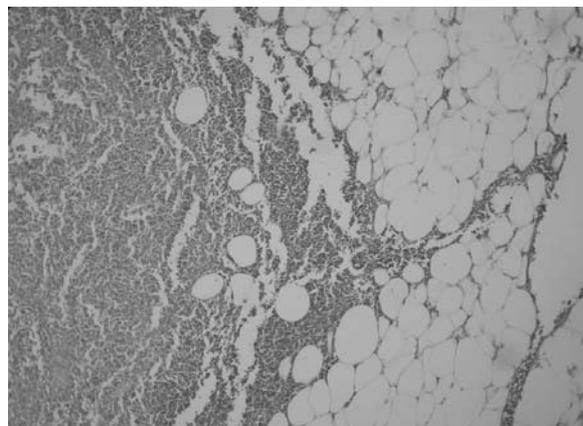
Paciente feminina de 62 anos em acompanhamento ambulatorial com história de epigastralgia e dispepsia há cinco anos. Não apresentava melhora da sintomatologia com medidas dietéticas. Após a realização de sucessivos exames endoscópicos e biópsias, foi diagnosticada uma gastrite com positividade para *H. pylori*. Não se obteve sucesso para o tratamento da infecção por *H. pylori* após o uso de lansoprazol 30mg, claritromicina 500mg e amoxicilina 1000mg, a cada 12 horas durante períodos de 14 dias. Decorrido três anos de tratamento foi feita nova endoscopia, pela qual se observou uma lesão expansiva, extrínseca ao estômago, sendo suspeitada a presença de tumor do estroma gastrintestinal (GIST) ou linfoma gástrico. A biópsia demonstrou tecido linfóide denso com pequenas células escuras, de citoplasma escasso e agressão epitelial (lesão linfoepitelial). O exame por imunoperoxidase revelou positividade para pan B (CD20/L26, Dako, diluído a 1/200) e cadeias leves de imunoglobulina (lâmbda, Dako, diluído a 1/400.000).

Posteriormente, realizou-se uma gastrectomia total com linfadenectomia regional. A macroscopia, apresentou uma lesão difusa de 17,8 x 12,3cm, que acometia quase todo o perímetro gástrico com aplainamento das pregas mucosas e focos ulcerados

(Figura 1). Ao exame microscópico, a lesão era composta por pequenas células escuras linfocitárias, infiltrando toda a parede gástrica e com acometimento linfonodal perigástrico (Figura 2). A paciente apresentou piora do estado geral no período pós-operatório imediato, culminando com a morte.



**Figura 1.** Exame macroscópico de estômago aberto, contendo grande área espessa, com diminuição do pregueado mucoso e áreas ulceradas.



**Figura 2.** Microscopia do tecido linfóide de linfonodo. Nota-se infiltração tumoral de partes moles periféricas. (HE, 40X).

## DISCUSSÃO

O trato gastrointestinal é o local mais comum para ocorrência de linfoma MALT, sendo o estômago

acometido em 85% dos casos. O conjunto de linfomas MALT compreende cerca de 8% dos linfomas de células B, correspondendo a 50% dos linfomas gástricos primários<sup>4-6,8</sup>. Os linfomas gástricos primários podem estar associados com fenômenos de hipersensibilidade ou lesões de natureza imunológica, como doença celíaca, síndrome de Sjögren (SS) e tireoidite de Hashimoto (TH). Em relação à população européia em geral, há uma predisposição maior aos MALT gástricos nas pessoas provenientes da região mediterrânea ou naquelas que apresentam doença de cadeia alfa pesada<sup>4,5,7</sup>. Comparando-se à uma população controle, as pessoas com TH têm oportunidade três vezes maior de desenvolverem linfoma e até setenta vezes mais risco para desenvolverem outro linfoma tireoidiano. A associação com sialadenite linfoepitelial (SLE) ou com SS, eleva em até quarenta e quatro vezes o risco de um linfoma secundário, sendo que 85% dos pacientes com SS e SLE possuem linfomas MALT. O intestino delgado é tipicamente acometido nas doenças imunoproliferativas e na doença de cadeia  $\alpha$ -pesada<sup>4,5</sup>.

O MALT gástrico pode estar associado a infecções por microrganismos como o *Helicobacter heilmannii* e o *Helicobacter pylori* em mais de 90% das vezes (Figura 3). Após a erradicação do *H. pylori*, as lesões gástricas tendem a diminuir ou regredir espontaneamente; porém, se não houver regressão destas após dezoito meses de tratamento clínico para *H. Pylori*, alguns protocolos sugerem a cirurgia<sup>8</sup>. Geralmente, ao diagnóstico, os estádios do MALT são I ou II e o tratamento cirúrgico nestas fases tende a ser curativo<sup>2,6</sup>. O passo inicial para o desenvolvimento do linfoma é a presença de um tecido linfóide organizado, a partir do qual o linfoma tem a possibilidade de desenvolver-se. A proliferação do MALT é influenciada pela presença do *H. pylori*, cuja ação é mediada via célula T, as quais devem ser específicas da região tumoral e não de outro local<sup>4-6</sup>.

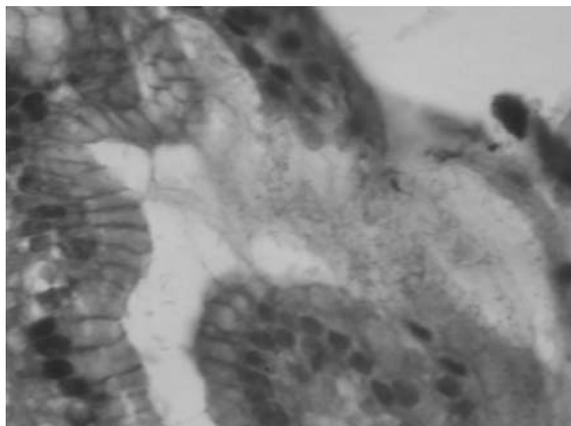
O *H. pylori*, em cerca de 80% dos pacientes infectados, é notado pela coloração padrão de Hematoxilina-Eosina. Algumas colorações especiais podem ser usadas para melhor destaque deste microorganismo (Giemsa, Diff-Quik ou colorações

combinadas). Em casos raros, usa-se a coloração imunohistoquímica para visualização de formas isoladas de *H. pylori*. A fixação por Carnoy, ao invés de formol, poderá ser útil.

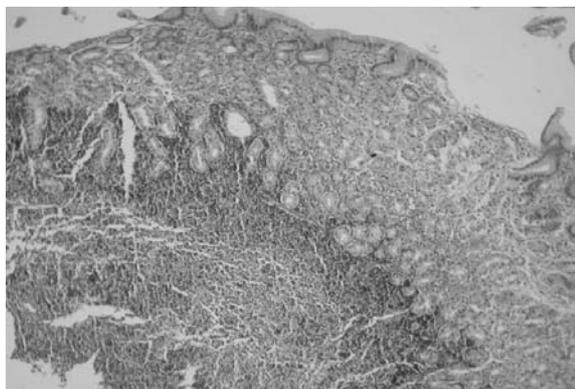
A característica microscópica do MALT gástrico é a infiltração epitelial glandular por células linfocitárias desde a lâmina própria. No entanto, esta característica, freqüentemente se situa num contexto de inflamação crônica subjacente, que pode mascarar e dificultar a avaliação diagnóstica<sup>1</sup>. As células neoplásicas infiltram folículos pré-existentes, inicialmente localizados fora da zona do manto e, à medida que progridem, as células neoplásicas erodem e colonizam as regiões foliculares, podendo assumir um padrão nodular, difuso, denso ou misto.

A classificação histológica relacionada ao diagnóstico diferencial de linfoma MALT gástrico varia de 0 a 5<sup>5,12</sup>. O índice 0 corresponde às células plasmocitárias difusas na lâmina própria e à ausência de folículos linfóides. Entre os índices 1 e 2, gastrite crônica ativa, o infiltrado periférico dos folículos linfóides na lâmina própria é predominantemente composto por plasmócitos, mas com ausência de lesões linfoepiteliais. O índice 3, apresenta folículos linfóides cercados de pequenos linfócitos, enquanto, no índice 4, os folículos linfóides aparecem cercados por células da zona marginal e já com agrupamentos no epitélio. No índice 5, as células do MALT são de tamanho intermediário, com citoplasma claro e núcleo irregular, semelhante às células dos centrócitos do centro folicular, e já se infiltram desde a lâmina própria até as glândulas adjacentes, que são designadas como lesões linfoepiteliais (Figuras 4 e 5).

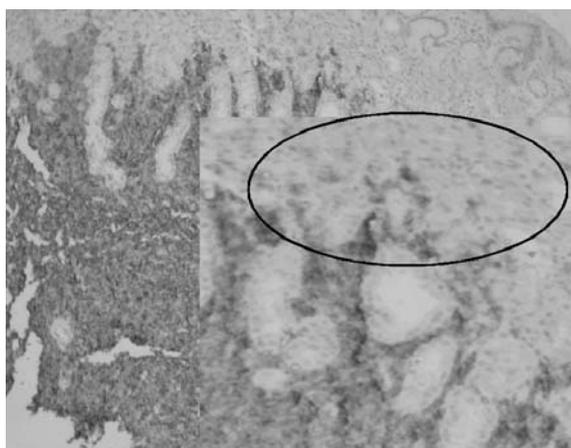
Porém, em alguns casos, as células do MALT lembram linfócitos B maduros ou plasmócitos, apresentando corpúsculos de Dutcher e atipia citológica. A morfologia das células neoplásicas pode variar, inclusive, no mesmo caso. O imunofenótipo das células do MALT é similar àqueles dos linfomas B da zona marginal, nodais. Há expressão de antígenos pan-B (CD20 e CD79a), bem como de marcadores de células B mais maduras (CD21 e CD35) e



**Figura 3.** Microscopia revelando presença de estruturas bacilíferas situadas em meio ao muco luminal (*H. pylori*). (HE, 400X).



**Figura 4.** Microscopia em pequeno aumento revelando denso infiltrado inflamatório isomórfico, infiltrando áreas do epitélio superficial. (HE, 25X).



**Figura 5.** Imunohistoquímica correspondente à imagem anterior, em que se nota intensa positividade de células linfocitárias ao marcador de células linfóides B. No detalhe, nota-se nítida lesão linfoepitelial (círculo). (Foto Principal: pan B, 40X, Detalhe: pan B, 100X).

usualmente são positivas para Bcl-2. Elas podem expressar CD 43, imunoglobulinas de superfície ou citoplasmática (IgM, IgA e raramente IgG). Entretanto, não expressam CD5, CD23 e CD10. A imunistoquímica anticitoqueratinas é útil para demonstrar-se com segurança a lesão linfoepitelial. No nosso caso, houve positividade para CD20 (marcador B) e imunoglobulina lâmbda.

No caso da paciente relatada, a persistência no tratamento do *H. pylori* resultou em atraso na abordagem cirúrgica e clínica (químio e/ou radioterapia). Entretanto, sabe-se que cerca de 25% dos pacientes com MALT são Bcl-10 positivos (por hibridização *in situ*) e não respondem à terapêutica para *H. pylori*<sup>3,5,13</sup>. O atraso em iniciar-se o tratamento eficaz, permite que células de linfoma indolente progridam para linfoma agressivo. Eventualmente, há alteração celular do MALT em linfoma de alto grau, caracterizado por transformação blástica de células B, que confluem e formam camadas de células, as quais não se distinguem do linfoma difuso de grandes células B<sup>6,7,14</sup>. No caso apresentado, embora a paciente tivesse acometimento extranodal, não havia áreas indicativas de transformação em alto grau de malignidade.

Estudos genéticos mostram os casos de baixo e alto grau concomitantes e a transformação celular de baixo para alto grau; mas há a possibilidade de aparecer uma segunda linhagem clonal, sugestiva de um segundo linfoma primário. Apesar das controvérsias sobre o papel da análise genética para o diagnóstico e acompanhamento do MALT de baixo grau, informações adicionais pertinentes a este caso poderiam ser obtidas com estudos da genética molecular. Pois, o gene Bcl-6 e a associação do vírus Epstein-Barr foram descritos em linfomas de alto grau e não nos de baixo grau. Foram demonstradas mutações somáticas no gene da imunoglobulina do MALT, associando a cadeia pesada à geração de diversos anticorpos e ao aumento da afinidade de ligação antigênica<sup>4,5,13,15</sup>. A presença de rearranjos genéticos de imunoglobulinas sugere o envolvimento dos oncogenes Bcl-1 ou Bcl-2. Embora um número signi-

ficativo de linfomas de baixo grau apresentou translocações t(11;18) (q21;q21), a trissomia do 3 foi detectada em mais de 60%, porém não comprovada por outros estudos. A translocação t(1;14) (p22;q32) está associada a uma resistência das células tumorais e o gene Bcl-10 no cromossomo 1 talvez determine o comportamento dos linfomas MALT<sup>5</sup>.

Em mais de 10% dos MALT identificados como clonais por rearranjo de imunoglobulina de cadeia pesada por *Southern Blot*, não foi possível demonstrar um padrão clonal quando examinados por reação em cadeia da polimerase (PCR). Por outro lado, o PCR revelou haver células B clonais, tanto em biópsias de pacientes que tiveram regressão total do linfoma MALT, como em casos de gastrite crônica não complicada e com ausência de evidências morfológicas de linfoma. Por isso, mesmo após a regressão histológica, a significância clínica da persistência da população clonal é incerta<sup>5,6,8,9,11</sup>.

Finalmente, enfatizamos que, a distinção entre linfoma gástrico e gastrite exuberante pode ser difícil, e que o diagnóstico de "infiltrado linfóide atípico de natureza incerta" é adequado. Nesses casos, é essencial uma amostra de pelo menos oito fragmentos das áreas suspeitas, com boa preservação do material e correta orientação do espécime.

## CONCLUSÃO

O *H. pylori* deve ser tratado em casos de MALT gástrico. Entretanto, é preciso pensar criticamente na abordagem clínica exclusiva pré-operatória, porque a lesão, em muitos pacientes, é refratária ao tratamento prévio do *H. pylori*.

O estudo da genética molecular pode contribuir para os diagnósticos diferenciais do linfoma MALT. Como por exemplo, a pesquisa de células B clonais por PCR, tanto nos casos de gastrite crônica não complicada, como em pessoas consideradas livres de doença após a regressão total do linfoma MALT. Ademais, o material obtido pela biópsia gástrica deve ter uma abundante e viável representação estromal, a fim de possibilitar o diagnóstico mais seguro possível.

## REFERÊNCIAS

1. Caletti G, Togliani T, Fusaroli P, Sabarrini E, Khodadadian E, Gamberi B, et al. Consecutive Regression of Concurrent Laryngeal and Gastric MALT Lymphoma after Anti-Helicobacter Pylori Therapy. *Gastroenterology*. 2003; 124(2):537-43.
2. Boot H, Jong D. Diagnosis, treatment decision, and follow up in primary gastric lymphoma. *Gut*. 2002; 51(5):621-2.
3. Püspök A, Raderer M, Chott A, Dragosics B, Gangl A, Schöfl R. Endoscopic ultrasound in the follow up and response assessment of patients with primary gastric lymphoma. *Gut*. 2002; 51(5):691-4.
4. Jaffe ES. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press; 2001.
5. Hamilton SR. Pathology and genetics of tumours of the digestive system. Lyon: IARC Press; 2001.
6. Höcker M, Hohenberger P. *Helicobacter pylori* virulence factors: one part of a big picture. *Lancet*. 2003; 362(9391):1231-3.
7. Longo DL. Gastric lymphoma: a tale of 2 MALTs. *Blood*. 2002; 99(1):1.
8. Fischbach W, Goebeler-Kolve ME, Dragosics B, Greiner A, Stole M. Long term outcome of patients with gastric marginal zone B cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT) following exclusive *Helicobacter pylori* eradication therapy: Experience from a large prospective series. *Gut*. 2004; 53(1): 34-7.
9. Noda M, Mori N, Nomura K, Kojima K, Mitsufuji S, Yamane I, et al. Regression of idiopathic thrombocitopenic purpura after endoscopic mucosal resection of gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma. *Gut*. 2004; 53(11):1698-700.
10. Lehours P, Dupouy S, Bergey B, Ruskoné-Foumestraux A, Delcheir JC, Richey F, et al. Identification of a genetic marker of *Helicobacter pylori* strains involved in gastric extranodal marginal zone B cell lymphoma of the MALT-type. *Gut*. 2004; 53(7):931-7.
11. Kaneko Y, Sakurai S, Hironaka M, Sato S, Oguni S, Sakuma Y, et al. Distinct methylated profiles in *Helicobacter pylori* dependent and independent gastric MALT lymphomas. *Gut*. 2003; 52: 641-646.
12. Borowitz MJ, Guenther KL, Shults KE, Stelzer GT. Immunophenotyping of acute leukemia by flow cytometric analysis. Use of CD45 and right-angle light scatter to gate on leukemic blasts in three color analysis. *Am J Clin Pathol*. 1993; 100:524-40.
13. Maes B, Demunter A, Peeters B, Woolf-Peeters CD. BCL10 mutation does not represent an important pathogenic mechanism in gastric MALT-type lymphoma, and the API2-MLT fusion is associated with aberrant nuclear BCL10 expression. *Blood* 2002; 99(4):1398-404.
14. Starostik P, Patzner J, Greiner A, Schwarz S, Kalla J, Ott G, et al. Gastric marginal zone B-cell lymphomas of MALT type develop along 2 distinct pathogenetic pathways. *Blood*. 2002; 99(1):4-9.
15. Rollinson S, Levene AP, Mensah FK, Roddam PL, Allan JM, Diss TC, et al. Gastric marginal zone lymphoma is associated with polymorphisms in genes involved in inflammatory response and antioxidative capacity. *Blood*. 2003; 102(3):1007-11.

Recebido em: 17/8/2005

Versão final reapresentada em: 15/8/2006

Aprovado em: 18/8/2006