

# Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού και MALT λέμφωμα στομάχου

Μαρία Φαμέλη-Παυλάκη

Το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*Helicobacter pylori-Hp*) έχει συσχετισθεί άμεσα με συγκεκριμένες νόσους του γαστρεντερικού συστήματος, όπως χρόνια ενεργό γαστρίτιδα, πεπτικό έλκος και καρκίνωμα στομάχου. Στις αρχές της δεκαετίας (1991) άρχισε να γίνεται εμφανής και ο ρόλος του *Hp* στο πρωτοπαθές λέμφωμα του στομάχου, ιδιαίτερα δε το λέμφωμα τύπου MALT. Η σχέση *Hp* και λεμφώματος στομάχου είναι δυναμική και πολυπαραγοντική, εξακολουθεί δε να κρύβει πολλά μυστικά.

## Η έννοια του λεμφικού ιστού των βλεννογόνων – MALT

Ο λεμφικός ιστός διαιρείται αδρά σε δυο υποομάδες. Το λεμφικό ιστό των λεμφαδένων (nodal) και το λεμφικό ιστό ο οποίος απαντάται σε εξωλεμφαδενικές περιοχές (extranodal). Η έννοια του λεμφικού ιστού των βλεννογόνων (Mucosa Associated Lymphoid Tissue-MALT) έχει ταχέως εξελιχθεί την τελευταία δεκαετία και υποδηλώνει την λεμφοκυτταρική συνιστώσα η οποία παρατηρείται σε ποικίλες εξωλεμφαδενικές περιοχές.

Ο MALT ιστός διακρίνεται σε “αυτόχθονα” (native), όταν ανευρίσκεται φυσιολογικά σε μια περιοχή και “επίκτητο” (acquired).

Στο γαστρεντερικό σωλήνα ο αυτόχθονας MALT ιστός περιλαμβάνει 4 στοιχεία:

1. Τον οργανωμένο λεμφικό ιστό στον εντερικό σωλήνα με τη μορφή των Παυέρειων πλακών
2. Τα λεμφοκύτταρα του χορίου
3. Τα ενδοεπιθηλιακά λεμφοκύτταρα και
4. Τους μεσεντέριους λεμφαδένες

Ο επίκτητος MALT ιστός αναπτύσσεται σαν απάντηση σε αντιγονικό ερέθισμα. Το τελευταίο αυτό δυνατόν να είναι είτε λοιμογόνο (*Hp* γαστρίτιδα), είτε αυτοανόσου υποστρώματος (θυρεοειδίτιδα Hashimoto, μυο-επιθηλιακή σιελαδενίτις επί συνδρόμου Sjögren).

Πάνω στο έδαφος αυτής της παρατεινόμενης αντιδραστικής λεμφοκυτταρικής υπερπλασίας, μπορεί να αναπτυχθεί ένας παθολογικός κλώνος οποίος και θα αντικαταστήσει τον υπόλοιπο λεμφοκυτταρικό πληθυσμό, δίνοντας έτσι τη γένεση σε ένα λέμφωμα τύπου MALT (MALT-NHL). Παραδόξως τα MALT λεμφώματα αναπτύσσονται συχνότερα στις θέσεις όπου φυσιολογικά δεν παρατηρείται λεμφικός ιστός (στομάχι, σιελογόνοι, θυρεοειδής αδένες)

### **MALT λεμφώματα-Ταξινομήσεις**

Σήμερα πλέον τα MALT λεμφώματα θεωρούνται ως ξεχωριστή οντότητα και έχουν συμπεριληφθεί στις γνωστές ταξινομήσεις (REAL, WHO) σαν ένας ιδιαίτερος υπότυπος με τον όρο εξωλεμφαδενικά B-λεμφώματα από τα κύτταρα της οριακής ζώνης (extranodal marginal-zone B-cell lymphomas). Παράλληλα, μια ξέχωρη ταξινόμηση για τα λεμφώματα του στομάχου έχει προταθεί από τον καθηγητή Isaacson και έχει τύχει ευρείας αποδοχής.

### **Λεμφώματα Στομάχου**

- MALT λέμφωμα χαμηλής κακοήθειας
- MALT λέμφωμα υψηλής κακοήθειας
  - πρωτοπαθές
  - δευτεροπαθές
- B-Λέμφωμα υψηλής κακοήθειας μη-MALT

### **MALT λεμφώματα- Η έννοια της εκλεκτικής εγκατάστασης (homing)**

Τα B-λεμφοκύτταρα του MALT ιστού διαθέτουν ειδικούς υποδοχείς (homing receptors) μέσω των οποίων αναγνωρίζουν συγκεκριμένα μόρια επάνω στα ενδοθήλια των αγγείων (site-specific addressins), έτσι ώστε να ελέγχεται η κυκλοφορία και η επανακυκλοφορία τους καθώς και η εκλεκτική εγκατάστασή τους στον εντερικό σωλήνα ή σε άλλες εξωλεμφαδενικές περιοχές. Ο μηχανι-

σμός αυτός δεν είναι πλήρως διευκρινισμένος, μπορεί όμως να εξηγήσει, εν μέρει τουλάχιστον, ορισμένες ιδιότητες των MALT λεμφωμάτων με την έννοια του ότι παραμένουν εντοπισμένα για μεγάλα χρονικά διαστήματα και ότι συνήθως μεθίστανται σε άλλες εξωλεμφαδενικές περιοχές. Φαίνεται δηλαδή ότι τα λεμφωματώδη κύτταρα διατηρούν ιδιότητες εκλεκτικής εγκατάστασης ανάλογες με εκείνες των φυσιολογικών Β-λεμφοκυττάρων του MALT ιστού.

### **MALT λεμφώματα στομάχου**

**Γενικά χαρακτηριστικά:** Τα MALT λεμφώματα του στομάχου παρατηρούνται κυρίως στην περιοχή του άντρου (41%), είναι συνήθως εντοπισμένα για μεγάλα χρονικά διαστήματα (88% stage I), σπάνια διηθούν το μυελό και συνήθως σε τελικά στάδια της νόσου. Στο 1/3 των περιπτώσεων δυνατόν να ανευρεθούν πολλαπλές εστίες στο στομάχι ενώ το βάθος της διήθησης του τοιχώματος (όπως και στα καρκινώματα) φαίνεται ότι συσχετίζεται άμεσα με την επέκταση προς τους επιχώριους λεμφαδένες. Η πενταετής επιβίωση υπολογίζεται περίπου στο 82%.

**Ιστολογία:** Σε ιστολογικό επίπεδο τα MALT λεμφώματα του στομάχου εμφανίζουν κοινά χαρακτηριστικά με τα άλλα MALT λεμφώματα, τα οποία είναι παρόμοια με εκείνα του MALT-ιστού των Παιūρειών πλακών. Χαρακτηρίζονται από α) διήθηση και καταστροφή αδενικών σχηματισμών (lymphoepithelial lesion) και β) εποικισμό και διήθηση βλαστικών κέντρων (follicular colonization). Τα λεμφωματώδη κύτταρα είναι συνήθως μικρού και μέσου μεγέθους με χαρακτηριστικά κεντροκυττάρου (centrocyte like cells) ή μονοκυτταροειδούς τύπου, ενίοτε με πλασμοκυττοειδείς χαρακτήρες. Το ποσοστό των μεγάλων λεμφοκυττάρων αποτελεί ένα ουσιαστικό στοιχείο στην συνολική εκτίμηση, δεδομένου ότι σχετίζεται άμεσα με την ανταπόκριση στη θεραπεία και την εξέλιξη προς υψηλής κακοήθειας.

**Σε ανοσοφαινοτυπικό επίπεδο** τα λεμφωματώδη κύτταρα εκφράζουν δείκτες της Β-κυτταρικής σειράς (CD19, CD20, CD79a), συχνά μονοκλωνική ανοσοσφαιρίνη (SIg+, CIg±) και είναι αρνητικά στους δείκτες CD5, CD10, CD23 και CD43. Συνήθως παρατηρείται αυξημένη συμμετοχή T-λεμφοκυττάρων, κυρίως του τύπου των CD4+ βοηθητικών-επαγωγικών.

**Σε μοριακό επίπεδο** τα λεμφώματα αυτά χαρακτηρίζονται από αναδιατάξεις του υποδοχέα της βαρείας αλύσου των ανοσοσφαιρινών (Ig H rearrangement), τρισωμία 3 σε ποσοστό 60% περίπου, σημειακές μεταλλάξεις του ογκογονιδίου c-myc σε ποσοστό 15%, ενώ RER+ φαινότυπος έχει ανιχνευθεί στο 50% των MALT λεμφωμάτων. Ενδιαφέρον εξάλλου παρουσιάζει ο ρόλος του ογκογονιδίου p53, η μερική απενεργοποίηση του οποίου συνδέεται με

εξέλιξη προς MALT λέμφωμα, ενώ η ολική αδρανοποίηση του με εξέλιξη προς υψηλής κακοήθειας.

### **Ο ρόλος του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού (*Hp*)**

Η ανάπτυξη ενός MALT-λεμφώματος στο στομάχι προϋποθέτει την ύπαρξη λεμφικού ιστού, ο οποίος είναι το αποτέλεσμα λοίμωξης από *Hp*. Είναι ήδη γνωστό ότι μετά θεραπεία εκρίζωσης του *Hp* ένα υψηλό ποσοστό MALT λεμφωμάτων υποστρέφει.

Ο μικροοργανισμός μπορεί να ανευρεθεί στο γαστρικό βλεννογόνο, σχεδόν σε κάθε περίπτωση και συνεχώς αυξανόμενα δεδομένα, υποδηλώνουν μια σταθερή συσχέτιση μεταξύ *Hp* χρόνιας γαστρίτιδας και MALT- λεμφώματος του στομάχου. In vitro πειράματα έχουν δείξει ότι τα λεμφωματώδη κύτταρα σε χαμηλής κακοήθειας MALT λέμφωμα στομάχου αναπτύσσονται σαν απάντηση σε *Hp* και ότι αυτή η απάντηση εξαρτάται από την ενεργοποίηση εκ μέρους του *Hp* των T-λεμφοκυττάρων. Φαίνεται δηλαδή ότι ο μικροοργανισμός παρέχει το αρχικό τουλάχιστον αντιγονικό ερέθισμα για την ανάπτυξη ενός MALT- λεμφώματος του στομάχου ενώ παράλληλα θεωρείται βέβαιο ότι και άλλοι γενετικοί παράγοντες ενέχονται στην τελική διαδικασία.

Ο μηχανισμός με τον οποίο το *Hp* ενέχεται στην έκπτυξη ενός B-κλωνικού πληθυσμού, αν και εκτενώς μελετημένος, δεν είναι απόλυτα διευκρινισμένος. Γεγονός είναι ότι B- και T-λεμφοκυτταρικοί πληθυσμοί αναπτύσσονται στον βλεννογόνο του στομάχου, σαν μέρος της ανοσολογικής απάντησης του στο *Hp*. Η έκπτυξη των B-λεμφοκυττάρων θεωρείται δευτερογενές φαινόμενο, είναι δηλαδή το αποτέλεσμα ειδικής ενεργοποίησης αντιδραστικών T-λεμφοκυττάρων και κυτοκινών από το *Hp*.

Δεν είναι πλήρως διευκρινισμένο εάν αυτή η B-ενεργοποίηση προϋποθέτει τη συνεχή παρουσία του *Hp* σαν αντιγονικού ερεθίσματος ή σχετίζεται με έναν έμμεσο αυτοάνοσο μηχανισμό. Νεώτερα δεδομένα αποδεικνύουν ότι τα λεμφωματώδη B-κύτταρα συχνά εμφανίζουν ειδικότητα αντισώματος για αυτοαντιγόνα και για να πολλαπλασιασθούν χρειάζονται "βοήθεια" από τα T-λεμφοκύτταρα του όγκου. Η "βοήθεια" αυτή, εν μέρει τουλάχιστον, περιλαμβάνει αλληλεπιδράσεις με το CD40 και τον CD40 σύνδεσμο. Η ανοσολογική αυτή καθοδήγηση από τα T-λεμφοκύτταρα του γαστρικού βλεννογόνου δυνατών να εξηγήει την ιδιότητα των MALT λεμφωμάτων να παραμένουν εντοπισμένα και να υποστρέφουν μετά θεραπεία εκρίζωσης.

Τελικά, θα πρέπει να επισημανθεί ότι ο ακριβής μηχανισμός της μετάβασης από *Hp* λοίμωξη σε ένα χαμηλής κακοήθειας MALT λέμφωμα εξακολουθεί να παραμένει αδιευκρίνιστος σε ορισμένα σημεία. Είναι γεγονός ότι οι περισ-

σότεροι ασθενείς με *Hp* γαστρίτιδα δεν αναπτύσσουν λέμφωμα. Ως εκ τούτου είναι ευρέως αποδεκτό ότι επιπρόσθετοι παράγοντες σχετιζόμενοι με τον ξενιστή πρέπει να παίζουν έναν ρόλο στη γαστρική λεμφωματογένεση. Είναι βέβαιο ότι επισυμβαίνουν και γενετικές μεταβολές μέχρι του σημείου όπου μία *Hp* ανεξάρτητη ανάπτυξη να είναι δυνατή και ίσως και άλλες γενετικές μεταβολές για την εκτροπή της σε υψηλής κακοήθειας λέμφωμα. Είναι ενδιαφέρουσα η πρόσφατη παρατήρηση αυξημένης συχνότητας Β-λεμφωμάτων αναλόγου τύπου σε ΗCV θετικές πληθυσμιακές ομάδες.

### ***Hp* και εξέλιξη προς υψηλής κακοήθειας MALT λέμφωμα**

Το χρονικό διάστημα που απαιτείται για την εξέλιξη ενός MALT λεμφώματος χαμηλής κακοήθειας προς υψηλής κακοήθειας είναι άγνωστο, ενώ η παρουσία εστιών υψηλής κακοήθειας σε ένα χαμηλής κακοήθειας MALT λέμφωμα φαίνεται ότι σχετίζεται με φτωχότερη πρόγνωση. Ορισμένα στελέχη του *Hp* (*CagA*) έχουν ενοχοποιηθεί ως υπεύθυνα πιθανής εκτροπής, αν και τα αποτελέσματα είναι αντιφατικά. Θεωρείται όμως σίγουρο ότι μοριακές αλλοιώσεις ευθύνονται για τη μετάβαση ενός χαμηλής κακοήθειας MALT λεμφώματος από ένα *Hp*-εξαρτώμενο στάδιο σε ένα *Hp*-ανεξάρτητο στάδιο, εξελισσόμενο προς υψηλής κακοήθειας.

### *Η έννοια της Β-κλωνικότητας στις λεμφοϋπερπλαστικές εξεργασίες του στομάχου και ο ρόλος του *Hp**

Είναι γνωστό ότι απαιτείται μεγαλύτερος χρόνος για τη θεραπεία *Hp* γαστρίτιδας η οποία περιέχει ένα μονοκλωνικό πληθυσμό από εκείνον μιας πολυκλωνικής γαστρίτιδας. Εξάλλου η PCR-ανιχνεύσιμη μονοκλωνικότητα σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να παραμένει για αρκετούς μήνες μετά την αντιβιοτική θεραπεία και την εξαφάνιση ιστολογικών αλλοιώσεων MALT λεμφώματος. Εν τούτοις η σημασία ανίχνευσης Β-κλώνων στο στομάχι επί απουσίας ιστολογικών αλλοιώσεων παραμένει ασαφής.

Είναι γεγονός ότι η διάγνωση ενός χαμηλής κακοήθειας Β-λεμφώματος τύπου MALT στο στομάχι, μερικές φορές είναι δύσκολη, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις έντονης *Hp* γαστρίτιδας (follicular gastritis). Στο σύστημα διαβάθμισης της γαστρίτιδας οι κυριότερες δυσκολίες απαντώνται στα στάδια 3 (ύποπτο, πιθανώς αντιδραστικό) και 4 (ύποπτο, πιθανώς λέμφωμα), αναφορικά με την ασφαλή αξιολόγηση και εκτίμηση των ύποπτων λεμφοκυτταρικών διηθήσεων.

Νεώτερα δεδομένα υποδηλώνουν ότι σε αυτές ειδικά τις οριακές περιπτώσεις, οι μοριακές τεχνικές και ειδικότερα η PCR μπορούν να αποτελέσουν μεθόδους ουσιαστικής σημασίας, με την έννοια της ανάδειξης και τεκμηρίω-

σης ενός Β-κλωνικού πληθυσμού σε μια ύποπτη λεμφοκυτταρική διήθηση. Έτσι, περιπτώσεις οι οποίες στο παρελθόν είχαν διαγνωσθεί ως ψευδολεμφώματα, απεδείχθη ότι ήσαν λεμφώματα. Εν τούτοις είναι ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι τα ποσοστά Β-κλώνων που έχουν αναφερθεί στη διεθνή βιβλιογραφία επί *Hp* γαστρίτιδας κυμαίνονται από 0-85%. Η σύγκριση όλων αυτών των βιβλιογραφικών δεδομένων παρουσιάζει μεγάλη δυσκολία δεδομένου ότι αφορά διαφορετικές πληθυσμιακές ομάδες με ποικίλη ηλικία, διαφορετικές μεθόδους PCR, κ.ά.

Αποτελεί όμως κοινή πεποίθηση ότι η σταθερή και διαχρονική ανίχνευση Β-κλωνικών πληθυσμών σε *Hp* γαστρίτιδες υποδηλώνει εξέλιξη προς MALT λέμφωμα. Είναι χαρακτηριστικό ότι πρόσφατες μελέτες σε βιοπτικά υλικά από χρόνιες *Hp* γαστρίτιδες που ελήφθησαν αρκετά χρόνια πριν την ανάπτυξη MALT λεμφώματος, έδειξαν τη σταθερή παρουσία Β-κλωνικού πληθυσμού, ο οποίος επικράτησε κατά την εξέλιξη σε MALT- λέμφωμα.

Βέβαια η μονοκλωνικότητα αφ εαυτής δεν είναι πάντοτε συνώνυμη με κακοήθεια και θα πρέπει να συνυπάρξουν και άλλες γενετικές βλάβες για την τελική ανάπτυξη του λεμφώματος.

Υπάρχει δηλαδή ένα συνεχόμενο φάσμα μορφολογικών, ανοσοφαινοτυπικών και μοριακών αλλαγών κατά τη μετάβαση από *Hp* γαστρίτιδα σε ένα χαμηλής κακοήθειας MALT λέμφωμα.

Είναι γεγονός ότι η εκρίζωση του *Hp* μπορεί να αποτελεί τη μόνη θεραπεία σε περιπτώσεις χαμηλής κακοήθειας MALT λεμφώματα. Εν τούτοις μακροχρόνια παρακολούθηση χρειάζεται για να εξακριβωθεί πλήρως εάν η θεραπεία εκρίζωσης του *Hp* οριστικά θεραπεύει και προλαμβάνει τις υποτροπές. Ενδοσκοπικές βιοψίες είναι απαραίτητες ακόμη και μετά τη χειρουργική επέμβαση με σκοπό την έγκαιρη ανακάλυψη επανεμφάνισης τοπικής υποτροπής, δεδομένου ότι αυτά τα λεμφώματα συχνά είναι πολυεστιακά. Η μοριακή μελέτη των ενδοσκοπικών υλικών μπορεί να αποδειχθεί ιδιαίτερα χρήσιμη για την πρόωμη ανίχνευση υποτροπών.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Aiello A, Giardini R, Tondini C, et al. PCR-based clonality analysis: a reliable method for the diagnosis and follow up monitoring of conservatively treated gastric B-cell MALT lymphomas? *Histopathology* 1999;34:326-30.
2. Farthing MJ. *Helicobacter pylori* infection: an overview. *Br Med Bull* 1998;54:1-6.
3. Fisher RI, Miller TP & Grogan TM. New REAL clinical entities. *Cancer J Sci Am* 1998;4(Suppl 2):S5-S12.

4. Genta R. Le lymphome imaginaire. Hum Pathol 1998;29:769-70.
5. Kobayashi K, Yokota K, Yoshino T, et al. Detection of *Helicobacter pylori* associated antigen and heat shock protein 60 on follicular dendritic cells in the germinal centers of low grade B cell lymphoma of gastric mucosa associated lymphoid tissue (MALT). J Clin Pathol 1998;51:396-8.
6. deMascarel A, Dubus P, Belleannee G, et al. Low prevalence of monoclonal B-cells in *Helicobacter pylori* gastritis patients with duodenal ulcer. Hum Pathol 1998;29:784-90.
7. Nakamura S, Aoyagi K, Furuse M, et al. B-cell monoclonality precedes the development of gastric MALT lymphoma in *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis. Am J Pathol 1998;152:1271-9.
8. Wotherspoon AC. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. Br Med Bull 1998;54:79-85.
9. Wotherspoon AC. Gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue and *Helicobacter pylori*. Annu Rev Med 1998;49:289-99.
10. Zucca E, Roggero E, Pileri S. B-cell lymphoma of MALT type: A review with special emphasis on diagnostic and management problems of low-grade gastric tumours. Br J Haem 1998;100:3-14.
11. Zucca E, Bertoni F, Roggero E, et al. Molecular analysis of the progression from *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis to Mucosa-Associated Lymphoid-Tissue lymphoma of the stomach. N England J Med 1998;338:804-10.
12. Zucca E, Bertoni F, Roggero E, et al. Autoreactive B cell clones in marginal-zone B cell lymphoma (MALT lymphoma) of the stomach. Leukemia 1998;12:247-53.
13. Bertoni F, Cazzaniga G, Bosshard G, et al. Immunoglobulin heavy chain diversity genes rearrangement pattern indicates that MALT-type gastric lymphoma B cells have undergone an antigen selection process. Br J Haematol 1997;97:830-6.
14. Eck M, Schmauber B, Haas R, et al. MALT-type lymphoma of the stomach is associated with *Helicobacter pylori* strains expressing the CagA protein. Gastroenterology 1997;112:1482-6.
15. deJong D, Boot H, van Heerde P, et al. Histological grading in gastric lymphoma: Pretreatment criteria and clinical relevance. Gastroenterology 1997;112:1466-74.
16. Koulis A, Diss T, Isaacson PG & Dogan A. Characterization of tumor-infiltrating T lymphocytes in B-cell lymphomas of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue. Am J Pathol 1997;151:1353-60.
17. Pinotti G, Zucca E, Roggero E, et al. Clinical features, treatment and outcome in a series of 93 patients with low-grade gastric MALT lymphoma. Leuk Lymph 1997;26:527-37.
18. Nakamura S, Yao T, Aoyagi K, et al. *Helicobacter pylori* and primary gastric lymphoma: A histopathologic and immunohistochemical analysis of 237 patients. Cancer 1997;79:3-11.
19. Scarpa A. & Achille A. Molecular techniques in Hematopathology. Leuk Lymph 1997;26(suppl 1):77-82.
20. Dixon M, Genta R, Yardley J, et al. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney system. Am J Surg Pathol 1996;20:1161-81.

21. Hatz RA, Meimarakis G, Bayerdorffer E, et al. Characterization of lymphocytic infiltrates in *Helicobacter pylori*-associated gastritis. Scand J Gastroenterol 1996;31:222-8.
22. Hussel T, Isaacson PG, Crabtree JE & Spencer J. *Helicobacter pylori*-specific tumour-infiltrating T cells provide contact dependent help for the growth of malignant B cells in low-grade gastric lymphoma of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue. J Pathol 1996;178:122-7.
23. deJong D, van der Hulst RWM, Pals G, et al. Gastric non-Hodgkin lymphomas of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue are not associated with more aggressive *Helicobacter pylori* strains as identified by CagA. Am J Clin Pathol 1996;106:670-5.