

# Linfoma MALT

DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO pág. 259

ESTRATEGIA DIAGNÓSTICA pág. 264

TRATAMIENTO pág. 269

## Puntos clave

El linfoma gástrico MALT, constituido por la proliferación monoclonal de linfocitos B en la zona marginal, se origina en el tejido linfoide asociado a la mucosa en respuesta a la infección crónica por *Helicobacter pylori*.

Hay una clara relación etiopatogénica entre el linfoma gástrico MALT y la infección por *H. pylori*.

La prevalencia de *H. pylori* es superior en paciente con linfoma MALT.

*H. pylori* estimula la proliferación de linfocitos B a través de linfocitos T facilitadores.

La aparición de alteraciones genéticas, probablemente causadas por la propia infección por *H. pylori*, da lugar a la proliferación monoclonal de células linfomatosas.

La erradicación de *H. pylori* se sigue de la regresión completa del linfoma MALT en el 70-80% de pacientes.

## Patogenia y epidemiología

FAUST FEU CABALLÉ

Servei de Gastroenterologia. Hospital Clínic. Barcelona. España.

El linfoma MALT es un linfoma extranodal constituido por una proliferación monoclonal de linfocitos B en la zona marginal. El tracto gastrointestinal es la localización más habitual de los linfomas no-hodgkinianos extranodales, y el estómago es el órgano más frecuentemente afectado<sup>1</sup>. Los linfomas MALT representan el 8% del total de linfomas y aproximadamente el 50% de los linfomas gástricos primarios<sup>2</sup>. Además de la afectación gástrica, también se ha descrito con menor frecuencia la aparición de linfoma MALT en otras localizaciones (tabla 1). En todos estos órganos se puede reconocer un proceso inflamatorio de larga evolución, como paso previo a la aparición del linfoma, que provoca la aparición de tejido linfoide en localizaciones donde habitualmente es inexistente<sup>3</sup>. En 1983, Isaacson y Wright<sup>4</sup> llamaron la atención sobre un tipo de linfomas gástricos con unas características histológicas y evolutivas especiales<sup>5</sup>, a los que dieron el nombre de linfomas gástricos MALT de bajo grado. Una característica importante del linfoma localizado en estómago es la clara relación etiopatogénica entre la infección crónica por *Helicobacter pylori* y el desarrollo del linfoma MALT.

### Etiopatogenia. Relación con *Helicobacter pylori*

El tejido linfoide asociado a la mucosa está presente de forma habitual en intestino delgado, mientras que es prácticamente inexistente en la mucosa gástrica normal<sup>3,6</sup>. Por tanto, la aparición del linfoma gástrico MALT estaría relacionada con la existencia

de algún agente que estimularía la aparición de tejido linfoide en la mucosa gástrica. En este sentido, se ha mostrado que la infección por *H. pylori* ocasiona una gastritis crónica y la formación de folículos linfoides en la mucosa gástrica<sup>7-9</sup>. De hecho, la presencia de estos folículos linfoides se considera un hallazgo prácticamente patognomónico de la infección por *H. pylori*<sup>8,9</sup>, mientras que su erradicación ocasiona la desaparición de estos agregados linfocitarios<sup>10</sup>.

La aparición de un linfoma MALT y su crecimiento depende probablemente de la participación de factores relacionados con el huésped y otros relacionados con el propio germen<sup>11</sup> (fig. 1). Teniendo en cuenta la elevada prevalencia de la infección por *H. pylori* y la escasa incidencia de linfoma gástrico, es evidente que deben coincidir diferentes factores que favorezcan la transformación. Se ha sugerido que la propia infección por *H. pylori* podría ocasionar la aparición de alteraciones genéticas en los linfocitos B que proliferan como respuesta a la infección por *H. pylori*. Estas alteraciones genéticas darían lugar a la aparición de una

**Tabla 1.** Posible localización del linfoma MALT

Estómago e intestino delgado
Glándulas salivales
Pulmones, laringe y tráquea
Tiroides
Mamas
Hígado
Conjuntiva y lagrimal
Riñón, próstata y vejiga urinaria

## Lectura rápida



El linfoma MALT es un linfoma extranodal constituido por una proliferación monoclonal de linfocitos B en la zona marginal.

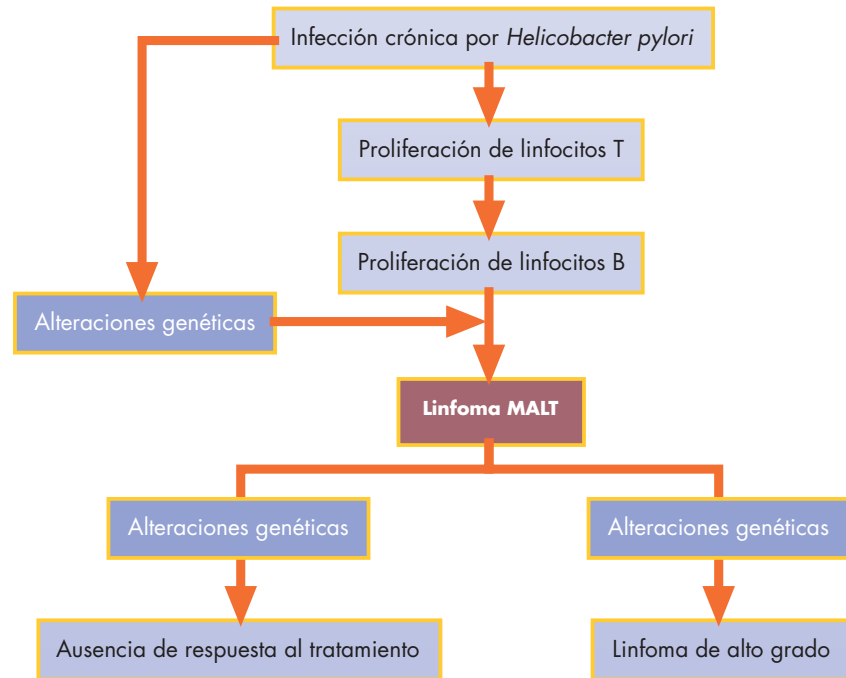
La localización más frecuente del linfoma MALT es el estómago, pero también puede afectar a pulmones, tiroides, mamas, etc.

El linfoma gástrico se origina en tejido linfoide asociado a la mucosa que aparece en respuesta a la infección crónica por *Helicobacter pylori*.

Hay una clara relación etiopatogénica entre linfoma gástrico MALT y la infección crónica por *H. pylori*.

El efecto estimulador de *H. pylori* sobre la proliferación de linfocitos B se ejerce a través de la activación de linfocitos T facilitadores intratumorales.

La propia infección por *H. pylori* podría causar mutaciones genéticas en los linfocitos B que facilitarían el desarrollo del linfoma MALT.



**Figura 1.** Esquema de la etiopatogenia del linfoma gástrico MALT.

La infección crónica por *Helicobacter pylori* causa la proliferación de linfocitos B a través de linfocitos T facilitadores. La presencia de alteraciones genéticas, posiblemente causadas por el propio *H. pylori*, darían lugar al crecimiento monoclonal de células linfomatosas. La anomalía que se detecta con mayor frecuencia es la translocación  $t(11;18)$ , y son menos frecuentes las translocaciones  $t(1;14)$  y  $t(14;18)$ , y alteraciones como trisomía del cromosoma 3, y alteraciones en  $p53$  y  $p16$ . Estas alteraciones serían también la causa de la resistencia al tratamiento erradicador y a la progresión hacia formas más agresivas de linfoma MALT.

proliferación monoclonal de células linfomatosas. Estudios citogenéticos recientes han mostrado la existencia de alteraciones genéticas en gran parte de linfomas MALT, de las que destaca por su mayor frecuencia la translocación  $t(11;18)$ , que está presente en el 30-40% de linfomas gástricos MALT, y no se identifica en otros tipos de linfoma no-hodgkiniano<sup>12</sup>. Esta translocación se asocia específicamente al linfoma gástrico MALT, y suele ser frecuente en pacientes infectados por la cepa CagA de *H. pylori*<sup>13</sup>, y en aquellos con resistencia al tratamiento erradicador<sup>12</sup>. Se han identificado otras alteraciones genéticas de menor frecuencia, como las translocaciones  $t(1;14)$  y  $t(14;18)$ , trisomía del cromosoma 3, mutaciones en  $p53$  y delección en  $p16$ . Estas alteraciones causarían la activación anormal del factor de transcripción NF- $\kappa$ B que tendrá un papel importante en el desarrollo del linfoma MALT, debido a la regulación que ejerce sobre diversos genes que participan en la inmunidad, la inflamación y la apoptosis<sup>14</sup>. El efecto estimulador de la proliferación que se atribuye a *H. pylori* no se ejerce directamente sobre los linfocitos B<sup>15</sup>, sino que lo hace a través de la activación de linfocitos T facilita-

dores intratumorales<sup>16</sup>. Esto sólo ocurre a nivel del estómago, pues se ha podido constatar que otros linfomas de otras localizaciones no responden a la presencia de *H. pylori*, ni linfocitos T de otras localizaciones se estimulan ante la presencia de *H. pylori*<sup>16</sup>. Ello explicaría que los linfomas MALT permanezcan localizados durante mucho tiempo en el estómago. A continuación se exponen los estudios que proporcionan datos concluyentes para apoyar la relación etiopatogénica entre el desarrollo de un linfoma MALT y la infección por *H. pylori*.

## Estudios epidemiológicos

Para que podamos aceptar la relación propuesta entre la infección por *H. pylori* y la aparición del linfoma MALT de bajo grado, se debe tener, en primer lugar, evidencia de que los pacientes con linfoma tienen una mayor prevalencia de infección por *H. pylori*, y que esta mayor prevalencia en la población se acompaña de una mayor incidencia de linfoma MALT. En este sentido, un estudio publicado en 1991 por Parsonett et al<sup>17</sup> muestra

que la prevalencia de infección por *H. pylori* en una serie de 11 linfomas gástricos MALT era del 91%, frente al 63% del grupo control. De forma similar, Wotherspoon et al<sup>3</sup> mostraron que 101 de 110 pacientes (92%) con linfoma gástrico tenían infección por *H. pylori*, y Eidt et al<sup>9</sup> encuentran *H. pylori* en el 100% de casos de linfoma gástrico. Una evidencia más a favor de esta asociación es el hecho de que en la región italiana del Véneto, en la que se da una incidencia de linfoma gástrico extraordinariamente elevada, también se observa una prevalencia de infección por *H. pylori* (87%) superior a la habitual<sup>18</sup>.

Algunos autores han conseguido incluso ir algo más lejos en sus hallazgos. Así, Parsonett et al<sup>19</sup> publicaron en 1994 los resultados de un estudio de casos y controles que incluyó a un total de 230.593 individuos, de los cuales se extrajo de una muestra de suero, y que fueron seguidos para investigar el desarrollo de cáncer gástrico. Durante el seguimiento se detectaron 33 linfomas gástricos. Para cada uno de ellos se seleccionaron 4 controles de similares características. La prevalencia de la infección por *H. pylori* fue significativamente superior en los pacientes con linfoma gástrico (85%) que en los controles (55%). Un hallazgo interesante de este estudio fue que el diagnóstico del linfoma gástrico se realizó con una media de 14 años tras la recogida de los sueros. Ello indica que la infección por *H. pylori* es un hecho que claramente precede a la aparición del linfoma gástrico, y no es en absoluto una contaminación posterior al diagnóstico.

## Estudios experimentales

Una de las evidencias más concluyentes respecto a la participación de *H. pylori* en la etiopatogenia de los linfomas gástricos se describe en el trabajo de Hussell et al<sup>20</sup>, en el que se muestra como *H. pylori* es capaz de estimular la proliferación de las células de linfoma gástrico MALT en cultivo. Es conocido que las células de este tipo de linfomas no sobreviven más de 5 días cuando se cultivan en condiciones habituales. Sin embargo, los autores de este trabajo cultivaron estas células linfomatosas junto a un preparado de *H. pylori*, lo que dio lugar a la proliferación de las células tumorales. Ello se acompañó de un aumento de la expresión de los receptores de interleucina (IL) 2 y la liberación de inmunoglobulina e IL-2. Sin embargo, esta respuesta no se observó al repetir el mismo experimento con células de linfomas de otra localización. Tampoco se observó respuesta si, previamente a la inclusión de

*H. pylori* en el cultivo, se habían eliminado los linfocitos T<sup>15</sup>, lo que indica que la proliferación de los linfocitos B está estimulada por linfocitos T facilitadores que han sido previamente activados<sup>16</sup>. Incluso se ha sugerido que sólo los linfocitos T de la mucosa gástrica son capaces de responder a la presencia de *H. pylori*. Estos hechos podrían constituir una explicación para la localización del linfoma MALT en el estómago y la ausencia de diseminación. Evidentemente, esta respuesta exagerada de los linfocitos B a la presencia de linfocitos T activados por *H. pylori* puede deberse a una alteración genética de las células B, lo que podría constituir el mecanismo íntimo que permite la transformación a linfoma MALT.

## Estudios clínicos

El argumento de mayor peso para apoyar la relación entre *H. pylori* y linfoma MALT es observar la respuesta del tumor a la erradicación del germen de la mucosa gástrica. Esto es precisamente lo que hicieron Wotherspoon et al<sup>5</sup> en 1993 en 6 pacientes con linfoma gástrico MALT de bajo grado. Tras la erradicación del germen con tratamiento antibiótico, observaron la regresión histológica del linfoma en 5 de los 6 pacientes (83%), lo que se pudo confirmar entre 4 y 9 meses después del tratamiento erradicador. Cammarota et al<sup>21</sup> muestran la regresión del linfoma en 21 de 25 pacientes tratados (84%), mientras que Roggero et al<sup>22</sup> muestra la regresión del linfoma gástrico en 15 de los 25 pacientes (60%) en los que consiguió la erradicación de *H. pylori*. En un estudio algo más amplio, Bayerdörffer et al<sup>23</sup> consiguieron la erradicación de *H. pylori* en los 33 pacientes diagnosticados de linfoma gástrico MALT de bajo grado. Posteriormente, han aparecido numerosas publicaciones de estudios con series más amplias de pacientes con linfoma gástrico MALT, en los que se consigue la regresión completa del linfoma en el 70-80% de los casos tras la erradicación de *H. pylori*<sup>24-28</sup>.

## Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Epidemiología

1. Freeman C, Berg JW, Cutler SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer*. 1972;29:252-60.
2. Fischbach W, Kestel W, Kirchner T, Mossner J, Wilms K. Malignant lymphomas of the upper gastrointestinal tract.

### Lectura rápida



La alteración genética que se detecta con mayor frecuencia en el linfoma gástrico MALT es la translocación t(11;18), que permite la activación anómala del factor de transcripción NF-κB.

La translocación t(11;18) es más frecuente en pacientes con infección por la cepa CagA de *H. pylori* y en aquellos con resistencia al tratamiento.

La prevalencia de *H. pylori* es mayor en pacientes con linfoma gástrico MALT.

La incidencia de linfoma es superior en comunidades con elevada prevalencia de *H. pylori*.

*H. pylori* estimula el crecimiento de células de linfoma gástrico MALT en condiciones in vitro.

La erradicación de *H. pylori* causa la regresión completa del linfoma gástrico MALT en el 70-80% de casos.



## Bibliografía recomendada

Weber DM, Dimopoulos MA, Anandu DP, Pugh WC, Steinbach G. Regression of gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue with antibiotic therapy for *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*. 1994;107:1835-8.

*En este artículo se recoge la experiencia de unos de los grupos que han tratado un mayor número de pacientes con linfoma gástrico MALT. La erradicación de Helicobacter pylori se sigue de la regresión completa del linfoma en más del 70% de pacientes.*

Ye H, Liu H, Attygalle A, Wotherspoon AC, Nicholson AG, Charlotte F, et al. Variable frequencies of t(11;18)(q21;q21) in MALT lymphomas of different sites: significant association with CagA strains of *H. pylori* in gastric MALT lymphoma. *Blood*. 2003;102:1012-8.

*En este estudio se relaciona la presencia de alteraciones genéticas con otros factores como son la localización del linfoma y las diferentes cepas de H. pylori.*

Hussell T, Isaacson PG, Crabtree JE, Spencer J. The response of cells from low-grade B-cell gastric lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue to *Helicobacter pylori*. *Lancet*. 1993;342:571-4.

*Estudio experimental que muestra como H. pylori es capaz de estimular la proliferación de células de linfoma MALT in vitro, lo que no ocurre con otros linfomas.*

Isaacson PG. Update on MALT lymphomas. *Best Practice and Research Clinical Haematology*. 2005;18:57-68.

*Excelente actualización sobre linfoma MALT de una de las principales autoridades mundiales en esta enfermedad, en la cual se hace énfasis en los mecanismos patogénicos que dan lugar al desarrollo del linfoma MALT.*

- Results of a prospective study in 103 patients. *Cancer*. 1992;70:1075-80.
- Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell lymphoma. *Lancet*. 1991;338:1175-6.
  - Isaacson PG, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer*. 1983;52:1410-6.
  - Wotherspoon AC, Dogliani C, Diss TC, Pan L, Moschini A, De Boni M, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet*. 1993;342:575-7.
  - Isaacson PG. Gastric lymphoma and *Helicobacter pylori*. *N Engl J Med*. 1994;330:1310-1.
  - Eidt S, Stolte M. Prevalence of lymphoid follicles and aggregates in *Helicobacter pylori* gastritis in antral and body mucosa. *J Clin Pathol*. 1993;46:832-5.
  - Genta RM, Hamner HW, Graham DY. Gastric lymphoid follicles in *Helicobacter pylori* infection: Frequency, distribution, and response to triple therapy. *Hum Pathol*. 1993;24:577-83.
  - Eidt S, Stolte M, Fisher R. *Helicobacter pylori* gastritis and primary gastric non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Pathol*. 1994;47:436-9.
  - Stolte M. *Helicobacter pylori* gastritis and gastric MALT-lymphoma. *Lancet*. 1992;339:745-6.
  - Calvert R, Randerson J, Evans P, Cawkwell L, Lewis F, Dixon MF, et al. Genetic abnormalities during transition from *Helicobacter pylori*-associated gastritis to low grade MALToma. *Lancet*. 1995;345:26-7.
  - Liu H, Ye H, Ruskone-Fourmestraux A, De Jong D, Pileri S, Thiede C, et al. T(11;18) is a marker for all stage gastric MALT lymphomas that will not respond to *H. pylori* eradication. *Gastroenterology*. 2002;122:1286-94.
  - Ye H, Liu H, Attygalle A, Wotherspoon AC, Nicholson AG, Charlotte F, Leblond V, et al. Variable frequencies of t(11;18)(q21;q21) in MALT lymphomas of different sites: significant association with CagA strains of *H. pylori* in gastric MALT lymphoma. *Blood*. 2003;102:1012-8.
  - Isaacson PG, Du MQ. MALT lymphoma: from morphology to molecules. *Nature Reviews Cancer*. 2004;4:644-53.
  - Hussell T, Isaacson PG, Crabtree JE, Dogan A, Spencer J. Immunoglobulin specificity of low grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Am J Pathol*. 1993;142:285-92.
  - Hussell T, Isaacson PG, Crabtree JE, Spencer J. *Helicobacter pylori*-specific tumor-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.
  - Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, Chang Y, Vogelstein JH, Orentreich N, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med*. 1991;325:1127-31.
  - Dogliani C, Wotherspoon AC, Noschini A, De Boni M, Isaacson PG. High incidence of primary gastric lymphoma in north eastern Italy. *Lancet*. 1992;339:834-5.
  - Parsonnet J, Hansen S, Rodríguez L, Gelb AB, Warnke RA, Jellum E, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med*. 1994;330:1267-71.
  - Hussell T, Isaacson PG, Crabtree JE, Spencer J. The response of cells from low-grade B-cell gastric lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue to *Helicobacter pylori*. *Lancet*. 1993;342:571-4.
  - Cammarota G, Tursi A, Montalto M, Papa A, Branca G, Vecchio FM, et al. Prevention and treatment of low-grade B-cell primary gastric lymphoma by anti-*Helicobacter pylori* therapy. *J Clin Gastroenterol*. 1995;21:118-22.
  - Roggero E, Zucca E, Pinotti G, Pascarella A, Capella C, Savio A, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* infection in primary low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Ann Intern Med*. 1995;122:767-9.
  - Bayerdörffer E, Neubauer A, Rudolph B, Thiede C, Lehn N, Eidt S, et al. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection. *Lancet*. 1995;345:1591-4.
  - Sackmann M, Morgner A, Rudolph B, Neubauer A, Thiede C, Schulz H, et al. Regression of gastric MALT lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori* is predicted by endosonographic staging. *Gastroenterology*. 1997;113:1087-90.
  - Ruskone-Fourmestraux A, Lavergne A, Aegerter PH, Megraud F, Palazzo L, De Mascarel A, et al. Predictive factors for regression of gastric MALT lymphoma after anti-*Helicobacter pylori* treatment. *Gut*. 2001;48:297-303.
  - Weber DM, Dimopoulos MA, Anandu DP, Pugh WC, Steinbach G. Regression of gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue with antibiotic therapy for *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*. 1994;107:1835-8.
  - Morgner A, Miehle S, Fischbach W, Schmitt W, Müller-Hermelink H, Greiner A, et al. Complete remission of primary high-grade B-cell gastric lymphoma after cure of *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Oncol*. 2001;19:2041-8.
  - Thiede C, Wundisch T, Alpen B, Neubauer B, Morgner A, Schmitz M, et al. Long-term persistence of monoclonal B cells after cure of *Helicobacter pylori* infection and complete histologic remission in gastric mucosa-associated lymphoid tissue B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2001;19:1600-9.