
Linfoma gástrico primario e infección por *Helicobacter pylori*. ¿Puede haber una relación epidemiológica de causalidad?

Primary gastric lymphoma and infection by Helicobacter pylori. Is there and epidemiological relation of causality?

F. Borda¹, J.M. Martínez-Peñuela², A. Echarri¹, C. Valenti², A. Martínez¹, C. Rodríguez¹

RESUMEN

Revisamos una serie de 32 linfomas gástricos primarios, divididos en 16 linfomas MALT (linfoma T asociado a mucosa) de bajo grado y 16 linfomas no MALT. Analizamos la prevalencia de infección por *H pylori* en ambos grupos, comparándola con la de una serie control de 61 sujetos sin patología focal gastroduodenal.

Hemos obtenido una prevalencia de infección por *H pylori* superior en la globalidad de los linfomas: 81,2%, con respecto al grupo control: 57,4% ($p < 0,05$), con un riesgo relativo 2,7 veces superior de desarrollar linfoma gástrico entre los casos *H pylori*(+). Las diferencias encontradas se originaron en el grupo de linfoma MALT, que mostraron una prevalencia de *H pylori* del 93,7%, casi idéntica a la media de las series revisadas. El resto de los linfomas gástricos no MALT no han mostrado diferencias con respecto al grupo control en cuanto a prevalencia de *H pylori*, presentando una intensidad de la infección significativamente inferior a la de los linfomas MALT.

En nuestra serie el riesgo relativo para el desarrollo de linfoma MALT que ha supuesto la infección por *H pylori* ha sido de 81,1, lo que apoya una relación epidemiológica de causalidad. En la casuística de linfomas MALT que hemos revisado, el 99% de las neoplasias serían epidemiológicamente atribuibles a la infección por *H pylori*.

Palabras clave: *Helicobacter Pylori*. Linfoma gástrico primario. Linfoma MALT. Epidemiología.

ABSTRACT

We revised a series of 32 primary gastric lymphomas, divided into 16 MALT lymphomas (lymphoma T associated with mucous) of low grade and 16 non-MALT lymphomas. We analysed the prevalence of infection by *H pylori* in both groups, comparing this with that of a control series of 61 subjects without gastroduodenal focal pathology.

We obtained a prevalence of infection by *H pylori* in all of the lymphomas: 81.2% with respect to the control group: 57.4% ($p < 0.05$), with a relative risk 2.7 times higher of developing gastric lymphoma amongst the cases of *H pylori* (+). The differences found originated in the MALT lymphoma group, which showed a prevalence of *H pylori* of 93.7%, almost identical to the average of the series reviewed. The rest of the non-MALT gastric lymphomas have shown no differences with respect to the control group concerning the prevalence of *H pylori*, showing a significantly lower intensity of infection to that of the MALT lymphomas.

In our series the relative risk of developing MALT lymphoma represented by *H pylori* infection is 81.1, which supports an epidemiological relationship of causality. In the casuistic of MALT lymphomas that we have reviewed, 99% of the neoplasias would be epidemiologically attributable to infection by *H pylori*.

Key words: *Helicobacter Pylori*. Primary gastric lymphoma. MALT lymphoma. Epidemiology.

ANALES Sis San Navarra 1998, 21 (Supl. 2): 55-59.

1. Servicio de Digestivo.
2. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital de Navarra. Pamplona.

Correspondencia:
Fernando Borda Celaya
C/ Olite 37-7^a Izda.
31004 Pamplona
Tfno. 948 239332

INTRODUCCIÓN

Actualmente se acepta la relación entre la infección por *H pylori* y el desarrollo de MALT (linfoma gástrico tipo Linfoma T asociado a mucosa). Esta relación está basada en datos epidemiológicos¹⁻⁵, histológicos⁶⁻⁸, inmunológicos-experimentales⁹⁻¹² y en la respuesta del tumor tras la erradicación del *H pylori*¹³⁻¹⁵.

Las primeras relaciones que se establecieron entre *H pylori* y linfoma MALT fueron de tipo epidemiológico y corresponden al año 1991 con los trabajos de Parsonnet, que describe un 90,9% de prevalencia de *H pylori* en 11 casos de linfoma gástrico tipo MALT⁴. Ese mismo año Wottherspoon presenta una serie mucho más amplia con 110 linfomas gástricos MALT, entre los que registra un 92% de prevalencia de *H pylori*(+)². Posteriormente han aparecido nuevas publicaciones que confirman estas altísimas tasas de prevalencia^{5,19}, llegándose incluso a cifras del 100%^{3,16}. Estas tasas contrastan con la única referente a datos nacionales, que corresponde a una serie de sólo 6 casos, en los que la prevalencia de *H pylori* fue tan sólo de un 50%¹⁷. Por todo ello hemos querido revisar nuestra casuística de linfomas gástricos primarios, tanto MALT como no MALT, para analizar su prevalencia de infección por *H pylori*, comparándola con la de un grupo control. Adicionalmente se pretende estudiar la posible relación epidemiológica de causalidad de la infección por *H pylori* en nuestros linfomas gástricos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudiamos retrospectivamente una serie de 32 linfomas gástricos primarios, con diagnóstico histológico confirmado. De ellos 16 correspondieron a tumores centrocitoides B de bajo grado: linfoma MALT de Isaacson. El resto estuvo formado por otros 16 linfomas no MALT: 3 inmunocitomas de bajo grado, 7 linfomas centroblásticos de alto grado, 3 linfomas inmunoblásticos de alto grado, un tumor linfoblástico de alto grado y un linfoma inclasificable B de alto grado. El grupo control estuvo compuesto por 61 sujetos sin lesiones focales gastroduodenales. Las

biopsias endoscópicas del grupo control correspondieron a gastritis crónica antral en 54 casos y 7 casos sin lesión histológica destacable.

La presencia de infección por *H pylori* se estableció por estudio histológico con tinción de Giemsa. En los casos de linfoma se estudiaron en las piezas de resección, analizando los bordes de las ulceraciones y la mucosa vecina al tumor. En el grupo control se estudiaron dos biopsias del antro, efectuándose además test rápido de la ureasa (Clo-test). Se ha llevado a cabo una graduación semi-cuantitativa de la intensidad de la infección por *H pylori* en los tejidos, analizando en cada caso 10 criptas y elaborando una puntuación que se representa en la tabla 1.

Tabla 1. Graduación semi-cuantitativa de la infección por *H pylori*.

<i>H pylori</i>	Negativo	=	Puntuación
<i>H pylori</i>	+	=	2
<i>H pylori</i>	++	=	3
<i>H pylori</i>	+++	=	4

Test "U" de Mann-Whitney

Calculamos el riesgo relativo (RR), y su intervalo de confianza al 95%, de presentar linfoma gástrico MALT y no MALT con respecto al grupo control, según la positividad del *H pylori*. El riesgo relativo se determinó mediante la fórmula que figura en la tabla 2.

Tabla 2. Cálculos del riesgo relativo y fracción etiológica del riesgo.

- **Riesgo relativo (RR)** de presentar linfoma según la positividad para el *H pylori*.

	LINFOMA	CONTROL	
(+)	a	b	$RR = \frac{a/a + b}{c/c + d}$
(-)	c	d	

- **Fracción etiológica del riesgo (FER):**
Proporción de linfomas entre los *H pylori*(+) que se deberían a la infección por *H pylori*

$$FER = \frac{RR - 1}{RR}$$

Se determinó la fracción etiológica del riesgo¹⁸, que en nuestro caso podemos definir como la proporción de linfomas entre los casos *H pylori*(+) que, en términos epidemiológicos, se deberían a la infección por *H pylori*. Para su cálculo se empleó la siguiente fórmula: Fracción etiológica del riesgo = $RR - 1/RR$ (Tabla 2).

Para el estudio estadístico entre los grupos se han aplicado los test de Chi cuadrado, test de Fisher, test de Student y test de Mann Whitney.

RESULTADOS

Nuestra casuística de linfomas estuvo formada por 21 varones y 11 mujeres, sin diferencias significativas con respecto al grupo control: 34 varones y 27 mujeres (p=n.s.). La edad media fue de 59,9±18,9 años en los linfomas y de 52,6±19,8 años en los controles (p=n.s.).

En la Tabla 3 se muestra la prevalencia de infección por *H pylori* en los diversos grupos estudiados.

Tabla 3. Prevalencia de infección por *H pylori*.

	n	<i>H pylori</i> (+)	<i>H pylori</i> (-)	%
Grupo control				
Gastritis	54	35	19	64,8
Sin lesión	7	0	7	0
Total	61	35	26	57,4
Linfomas				
MALT	16	15	1	93,7
Resto	16	11	5	68,8
Total	32	26	6	81,2

La prevalencia de *H pylori* fue superior en el conjunto de los linfomas frente al grupo control (p<0,05). El riesgo relativo global de linfoma fue 2,7 veces superior entre los casos *H pylori*(+), con un intervalo de confianza al 95% de 1,30-2,97.

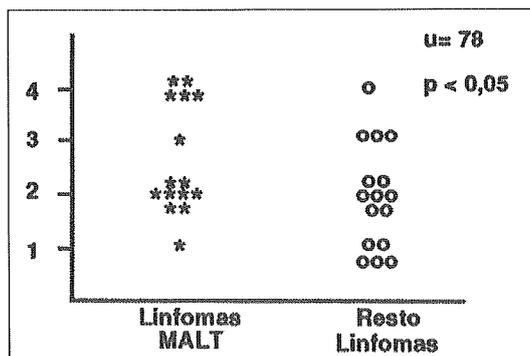
Comparando la prevalencia de *H pylori* entre los casos de linfoma gástrico no MALT con respecto al grupo control, no se obtienen diferencias significativas: 68,8% en linfomas no MALT, 57,4% en los controles (p=n.s.)

Finalmente, hemos analizado la intensidad de la infección por *H pylori* entre los grupos de linfoma MALT y el resto de los linfomas. Nuestros resultados muestran una intensidad de la infección significativamente superior entre los linfomas MALT (u = 78, p<0,05) (Fig. 1).

DISCUSIÓN

Considerando la globalidad de los linfomas gástricos primarios estudiados, observamos cómo en su conjunto estos tumores muestran una prevalencia de infección por *H pylori* del 81,2%, significativamente superior a la del 57,4% registrada en el grupo control. Estudiando los linfomas en grupos separados, según fueran MALT o no MALT, observamos cómo estos últimos tienen una prevalencia de *H pylori* de tan sólo un 68,8%, que no difiere estadísticamente del grupo control. Por el contrario, nuestro estudio confirma la altísima proporción de infección por *H pylori* des-

Tabla 1. Graduación semi-cuantitativa de la infección por *H pylori*.



crita en los casos de linfoma MALT. Efectuada una revisión de diversas series de linfoma MALT publicadas^{1-4,16,17}, obtenemos una positividad de *H pylori* en 300 de 318 casos, lo que supone una prevalencia del 94,3%. En nuestra serie, la prevalencia del *H pylori* ha sido prácticamente idéntica, alcanzando una tasa del 93,7%. Estos datos contrastan con los de única serie nacional de 6 casos, previamente comunicada, y que tan sólo alcanzaba una prevalencia del 50%¹⁷.

En nuestros linfomas MALT, la infección por *H pylori*, además más frecuente en relación con el resto de los linfomas, ha mostrado una intensidad significativamente superior. Que nosotros sepamos, esta mayor presencia de bacterias en los linfomas MALT con respecto a los no MALT no ha sido comunicada, no pudiendo valorar su posible significación.

Una vez confirmada la alta prevalencia de la infección por *H pylori* en nuestra serie de linfomas MALT, hemos querido valorar la posible relación epidemiológica de causalidad entre ambos factores. Debemos reconocer de antemano que, al tratarse de un estudio retrospectivo y con una casuística relativamente corta, tan sólo hemos valorado la edad y el sexo, no habiendo efectuado un análisis estratificado según otros parámetros: hábitos tóxicos, factores ambientales, cepas del *H pylori* etc..., que pudieran actuar como factores de confusión al tener distinta distribución entre los linfomas y el grupo control. A pesar de esta limitación metodológica, queremos destacar el altísimo valor obtenido en cuanto a riesgo relativo para el desarrollo de linfoma MALT que ha supuesto la infección por *H pylori*, que en nuestra serie ha sido de 81,1 (intervalo de confianza: 9,6-624,5). Este dato apoya una relación epidemiológica de causalidad entre infección por *H pylori* y linfoma MALT.

Igualmente la fracción etiológica del riesgo, que en epidemiología indica la proporción de los linfomas MALT, de entre los casos *H pylori*(+) que se deberían a la infección por *H pylori*, ha sido de 0,99. Dicho en otras palabras, en nuestros casos un 99% de los linfomas MALT desarrolla-

dos en pacientes con infección por *H pylori*, se debería teóricamente a la presencia de dicha infección.

En conclusión, los datos que presentamos confirman una evidente relación epidemiológica, con rasgos de causalidad, entre *H pylori* y linfoma MALT. No obstante, todavía desconocemos por qué tan sólo una mínima proporción de los pacientes infectados por *H pylori* acaban desarrollando un linfoma MALT¹⁹. Sigue estando pendiente de dilucidar el posible papel que en este proceso tumoral desempeña el germen en cuanto a sus diferentes cepas, el huésped y su reacción inmunológica y la posible necesidad de intervención de otros factores externos de tipo dietético, ambiental, infecciones sobreañadidas etc...²⁰⁻²².

BIBLIOGRAFÍA

1. PARSONNET J, HANSEN S, RODRIGUEZ L, GELB AB, WARNKE RA, JELLUM E et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. N Engl J Med 1994; 330: 1267-1271.
2. WOTHERSPOON AC, ORTIZ HIDALGO C, FALZON MR, ISAACSON PG. *Helicobacter pylori* associated gastritis and primary B cell gastric lymphoma. Lancet 1991; 338: 1175-1176.
3. STOLTE M, EIDT S, BAYERDOEFFER E, FISHER R. *Helicobacter pylori* associated gastric lymphoma. En : *Helicobacter pylori*. Basic mechanisms to clinical cure. Hunt R.H, Tytgat G.N.J. eds. United Kingdom, Kluwer Academic Publishers 1994: 571-574.
4. PARSONNET J, FRIEDMAN GD, VANDERSTEEN DP, CHANG Y, VOGELMEN H.G, ORENTREICH N et al. *Helicobacter pylori* and the risk of gastric carcinoma. N Engl J Med 1991; 325: 1127-1131.
5. DOGLIONI C, WOTHERSPOON AC, MOSCHINI A, DE VIN M, ISAACSON PG. High incidence of primary gastric lymphoma in northeastern Italy. Lancet 1992; 339: 834-835.
6. STOLTE M, EIDT S. Lymphoid follicles in the antral mucosa immune: response to the *Campylobacter pylori*. J Clin Patol 1989; 42: 1269-1271.
7. SANCHO JF, SAINZ S, MONÉS J, GONZALEZ D, MIRELIS B, VILARDELL F. Morfología de la gastritis crónica asociada a la infección por *Campylobacter pylori*. Rev Esp Enf Ap Digest 1989; 76: 551-554.
8. EIDT S, STOLTE M. Prevalence of lymphoid follicles and aggregates in *Helicobacter pylori*

- gastritis in antral and body mucosa. *J Clin Pathol* 1993; 46: 832-835.
9. PROBST M, BUER J, ATZPODIEN J. Genetic abnormalities during transition from *Helicobacter pylori* associated gastritis to low grade MALToma. *Lancet* 1995; 345: 723-724.
 10. GREINER A, MARX A, HEESEMANN J, LEEBMAN J, SCHMAUFFER B, MULLER HK. Idiotype identity in a MALT-type lymphoma and B cells in *Helicobacter pylori* associated chronic gastritis. *Lab Invest* 1994; 70: 572-578.
 11. 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: 571-574.
 12. ZUCCA M, BERTONI F, ROGGERO E, BOSSHARD E, CAZZANIGA G, PEDRINIS E et al. Molecular analysis of the progression from *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis to mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach. *N Engl J Med* 1998; 338: 804-810.
 13. BAYERDORFFER E, NEUBAUER A, RUDOLPH B, THIEDE C, LEHN N, EIDT S. Regression of primary gastric low-grade MALT lymphoma after cure of *Helicobacter pylori* infection. *Lancet* 1995; 345: 1591-1594.
 14. BOIXEDA D, MONTALBAN C, MANZANAL A, CALLEJA JL, MONTERO MG, MARTIN DE ARGILA C et al. Sequential histological and molecular follow-up of low-grade gastric MALT lymphoma after eradication therapy from *Helicobacter pylori*. *Gut* 1996; 39 (Suppl 3): 68.
 15. FRANZIN G, ZAMBONI G, SAVIO BA, SCARPA A, CAPELLI P, MOMBELLO A et al. Gastric MALT low-grade lymphoma: Follow-up study after eradication of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1996; 110: A109.
 16. SAVIO BA, FRANZIN G, WOTHERSPOON AG, ZAMBONI G, NEGRONI R, BUFFOLI F et al. Diagnosis and post-treatment follow-up of *Helicobacter pylori* positive gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. Histology, polymerase chain reaction or both?. *Blood* 1996; 87: 1255-1260.
 17. PIQUERAS B, ROMERO M, GARCIA DURÁN F, CASTELLOTE I, ÁLVAREZ R, SENENT J et al. Asociación de linfoma gástrico MALT y *Helicobacter pylori*. *Rev Esp Enf Digest* 1996; 88 (Supl 1): 78.
 18. COLIMON KM. Fundamentos de epidemiología. Díaz de Santos ed. Madrid 1990: 169-187.
 19. MARTIN DE ARGILA C, BOIXEDA D, GISBERT JP. Epidemiología de la infección por *Helicobacter pylori*. En: Boixeda D., Gisbert J.P., Martin de Argila C. Eds. Infección por *Helicobacter pylori*. ¿Dónde está el límite?. Pros Science, Barcelona 1996: 1407-1410.
 20. ISAACSON PG, SPENCER J. Gastric lymphoma and *Helicobacter pylori*. *Important Adv Oncol* 1996; 111: 21.
 21. SORRENTINO D, FERRACCIOLI DF, DEVITA S, AVELLINI C, LABOMBARDA A, BERNARDIS V et al. B-cell clonality and infection with *Helicobacter pylori*: implications for development of gastric lymphoma. *Gut* 1996; 38: 837-840.
 22. DE JONG D, VAN DER HULST RW, PALS G, VAN DIJK WC, VAN DER ENDE A, TYTGA GN 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: 565-567.