

Linfomas malignos de tejido linfoide asociado a mucosa: concepto de MALT y patobiología del linfoma MALT Gástrico

Dr. Isaacson GP.
UCL Medical School,
Londres, Reino Unido



ARTICULO
ESPECIAL

Conferencia pronunciada en la Primera Reunión de Consenso para el Manejo de los Linfomas no Hodgkin de la SAH. Bs. As. 25-26/04/1997.

HEMATOLOGIA, Vol. 2 N° 1: 37-38
Enero - Abril

EL CONCEPTO DE LINFOMA DE MALT

INTRODUCCION

Los linfomas extranodales de células B de bajo grado que recapitulan las características histológicas de las placas de Peyer (tejido linfoide asociado a mucosa - MALT-), se caracterizaron en principio en el estómago e intestino delgado. Luego, se identificaron tumores similares que surgieron en numerosos sitios mucosos y aun en no mucosos, donde probablemente el término linfoma del tipo MALT sea menos apropiado. El estómago es hasta ahora el sitio más común y, en consecuencia, los linfomas gástricos MALT constituyen el paradigma para el grupo en su conjunto.

PRESENTACION CLINICA

Los linfomas MALT surgen en forma característica del tejido linfoide MALT, adquiridos en el curso de un desorden inflamatorio crónico, con frecuencia asociados a un componente autoinmune mayor (síndrome de Sjogren, tiroiditis de Hashimoto) o uno menor (gastritis de helicobacter pylori). Al momento del diagnóstico, los linfomas se encuentran usualmente en el estadio I_E o II_{E1} (Mussshof).

MORFOLOGIA

Los folículos reactivos de las células B constituyen una característica central de los linfomas MALT de bajo grado. Las células neoplásicas que rodean estos folículos

están distribuidas en la zona marginal, fuera del manto, que se encuentra preservado, desde la cual se extienden para formar un infiltrado más difuso. Las células frecuentemente se asemejan a los centrocitos, células B monocitoides o linfocitos pequeños. En forma aislada y dispersa se pueden observar blastos transformados y se puede ver con frecuencia la diferenciación de células plasmáticas. Las células tumorales selectivamente pueden colonizar los centros de los folículos reactivos (colonización folicular) que puede llevar a confundirlos con los linfomas foliculares. Las células del linfoma de MALT típicamente invaden y destruyen el epitelio de las glándulas individuales que forman las así llamadas lesiones linfoepiteliales. Los nódulos linfáticos locales con frecuencia están involucrados en la invasión de las zonas marginales de los folículos y/o propagación interfolicular más difusa; puede estar presente la colonización folicular.

Los linfomas de MALT se pueden transformar en células B grandes (de alto grado); esto ocurre a veces en forma selectiva dentro de los folículos colonizados.

GENETICA

Los genes de la inmunoglobulina muestran un reordenamiento monoclonal, con evidencia de una mutación continua en la mayoría de los casos. En muchos, pero no en todos los casos, existe evidencia de una selección del antígeno y los auto-anticuerpos emplean con frecuencia a las líneas de gérmenes V_H más cercanas. Existe una identidad clonal entre el supuesto linfoma primario y sus sitios de diseminación y entre los linfomas

de alto y bajo grado en el mismo paciente. Ni t(14;18) ni t(14) están presentes en el linfoma de MALT. Se ha reportado una trisomía 3 en aproximadamente 60% de los casos y ambos t(11;18) y t(1;14) se describieron en pocos.

CLASIFICACION Y EQUIVALENTE NORMAL DE LAS CELULAS

Los linfomas de MALT parecen surgir en la zona marginal cerca de los folículos reactivos de las células B y se diseminan selectivamente hacia la zona marginal de los nódulos linfáticos y, ocasionalmente, el bazo. Las células del linfoma exhiben el inmunofenotipo de la zona marginal de las células B. De acuerdo con ello, en la clasificación real de los linfomas de MALT se clasifican como el subgrupo extranodal de los linfomas de las células B de la zona marginal.

COMPORTAMIENTO CLINICO

Los linfomas MALT de bajo grado en general permanecen localizados por períodos prolongados de tiempo. Cuando se diseminan, otros sitios extranodales, con frecuencia mucosos, están comprometidos. Se ha registrado la diseminación durante 19 años después del diagnóstico primario sin tratamiento interviniente. Se ha informado una supervivencia en el 91% de los casos a los 5 años y 75% a los 10 años.

PATOBIOLOGIA DEL LINFOMA MALT GASTRICO

INTRODUCCION

Entre las explicaciones del comportamiento clínico favorable del linfoma MALT gástrico de bajo grado que se consideraron están: que la lesión no es maligna verdaderamente (seudolinfoma), que las propiedades del huésped del MALT restringen su diseminación y que el crecimiento del linfoma está influenciado por un antígeno local, por lo menos en sus etapas tempranas. Esta última posibilidad parece ser la más probable.

EVIDENCIA DE QUE EL CRECIMIENTO DEL LINFOMA MALT ESTA INFLUIDO POR EL ANTIGENO

Esto incluye ciertas características histológicas, como diferenciación de células plasmáticas y colonización

folicular y propiedades genéticas moleculares. Entre esto último, se encuentra la detección de fenotipos RER en casos seleccionados y la presencia de mutaciones continuas de los genes de la inmunoglobulina en las células tumorales con evidencia de selección de antígenos en algunos casos.

EVIDENCIA DE QUE LOS ANTIGENOS DEL HELICOBACTER PYLORI ESTAN INVOLUCRADOS EN LA PATOGENESIS DEL LINFOMA GASTRICO MALT

Que el linfoma debería surgir de la mucosa gástrica es paradójico ya que no existe tejido linfoide en el estómago normal. Varios estudios, sin embargo, han demostrado que el tejido linfoide se acumula en la mucosa gástrica casi exclusivamente como consecuencia de la infección del *H pylori* y que este tejido linfoide posee características del MALT. Estos hallazgos ofrecieron la primer evidencia para encontrar el enlace entre el *H pylori* y el linfoma gástrico de MALT.

Evidencia posterior de este enlace fue el hallazgo del *H pylori* en más del 90% de los casos de linfoma gástrico de MALT. Luego, se ha fortalecido la evidencia que sostiene un rol etiológico para el organismo. La incidencia del linfoma gástrico es mayor en comunidades con una alta prevalencia de *H pylori* y un control de estudio por casos ha demostrado que el linfoma gástrico es más común en pacientes infectados con el organismo; más aún, la infección precede a la aparición del linfoma.

Los estudios de laboratorio han demostrado que el crecimiento de las células tumorales a partir de linfomas gástricos de MALT de bajo grado se puede estimular por el *H pylori* y que el efecto es strain específico y mediado por el *H pylori* de células T específicas. Estudios clínicos paralelos han demostrado que los casos de linfoma gástrico de bajo grado, cuando queda confinado a la mucosa, puede retroceder luego de la erradicación del *H pylori* del estómago del paciente. En algunos casos la evidencia molecular del clon neoplásico persiste. Aún queda por demostrar si los tumores de estadio avanzado responderán de la misma manera. Otras cuestiones pendientes se relacionan con el óptimo intervalo entre la erradicación del *H pylori* y la evaluación final de la respuesta, la duración esperada de la respuesta, el significado de la "enfermedad molecular" persistente, y el efecto del tratamiento en linfomas gástricos de alto grado.