



Antritis nodular en adultos: relación con el *Helicobacter pylori*

Oscar Gutiérrez C., MD, Profesor Asociado y Coordinador Unidad de Gastroenterología. Departamento de Medicina Interna.

Orlando Ricaurte G., MD, Instructor Asociado y Coordinador Unidad de Patología. Departamento de Patología.

Facultad de Medicina. Hospital San Juan de Dios. Universidad Nacional de Colombia.

El Helicobacter pylori es actualmente considerado como la primera causa de gastritis crónica. En este trabajo se investiga la asociación entre el aspecto endoscópico en empedrado del antro y la infección por *H pylori*. Se estudiaron 60 pacientes con dispepsia no ulcerosa. La mayoría de los pacientes fueron mujeres (n=41) y su edad promedio fue de 27.0 +/- 7.0 años. La prueba de ureasa rápida fue siempre positiva y los hallazgos histopatológicos fueron: un importante infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario en la lámina propia con actividad en el 72% de los casos, presencia de folículos en el 88% e identificación de *H pylori* en todos los casos con colonización severa en 75% de los casos. Se postula que esta exagerada respuesta inflamatoria en personas jóvenes sea secundaria a la infección crónica por el *H pylori*. Además se enfatiza la necesidad de investigar si este infiltrado de predominio linfocitario pudiera evolucionar a linfoma gástrico originado en tejido linfoide asociado a mucosas ("MALT").

SUMMARY

Helicobacter pylori is currently the commonest cause of chronic gastritis. In this work we investigated the association of endoscopic antral aspect in cobblestone and the gastric infection by *H pylori*. 60 patients were studied, all of them had a non-ulcer dyspepsia; mean age was 27.0 +/- 7.0 years and patients were predominantly females (n=41). The fast urease test was always positive and the histopathological findings were: an important chronic lymphocytic and plasmocytic infiltrate of the gastric mucosa; activity was present in 72% of the cases and lymphoid follicles were observed in 88%. *H pylori* was demonstrated in all patients and colonization was severe in 75% of the cases. The possibility that this exaggerated immunitary response in young people is due to a chronic infection by *H pylori*, is proposed. In addition, if this lymphocytic predominant infiltrate develops in some cases to gastric MALT lymphoma should be investigated.

INTRODUCCION

La gastritis crónica (GC) es un hallazgo patológico frecuente en la mucosa gástrica. Se han propuesto varias clasificaciones de la GC de acuerdo con la etiología y los aspectos endoscópico e histológico (1-5). Correa divide las GC en atróficas y no atróficas. La GC no atróficas se subdividen, a su vez, en la gastritis superficial (GS) y gastritis antral difusa (GAD), mientras que dentro de las GC atróficas se encuentran la gastritis crónica atrófica multifocal (GCAM) y la atrófica corporal difusa (5). El *Helicobacter Pylori* (*Hp*) es el factor más frecuentemente investigado en la actualidad en la etiología de la gastritis y de la úlcera péptica (6-8). En este

trabajo investigamos la asociación del *Hp* con un tipo de GC caracterizado endoscópicamente por un aspecto en "empedrado" en el antro, e histológicamente por la presencia de un infiltrado inflamatorio crónico con formación de folículos linfoides (9-11), motivo por el cual ha sido denominada "gastritis folicular" por algunos autores.

PACIENTES Y METODOS

En este estudio prospectivo se analizaron 60 de 682 pacientes (8.8%) de ambos sexos a quienes se les practicó una endoscopia digestiva alta y en quienes el único hallazgo fue un aspecto micronodular de la mucosa gástrica (micronódulos de 1-2 mm),

generalmente localizado en el antro. Esta apariencia de empedrado se graduó de 1+ a 3+ de acuerdo con la presencia de escasos micronódulos, o si éstos ocupaban una parte o todo el antro respectivamente. En 18 pacientes se tomaron cuatro biopsias del antro, de la curvatura menor y de las lesiones para estudio histopatológico, en los 42 restantes se tomaron biopsias por separado de la curvatura menor (n=2), curvatura mayor (n=3) y de la pared anterior y posterior (n=2) y a todos los pacientes se practicó una biopsia de la curvatura mayor para una prueba de ureasa rápida (PUR) (12).

Para el análisis histológico se realizaron coloraciones de hematoxilina eosina

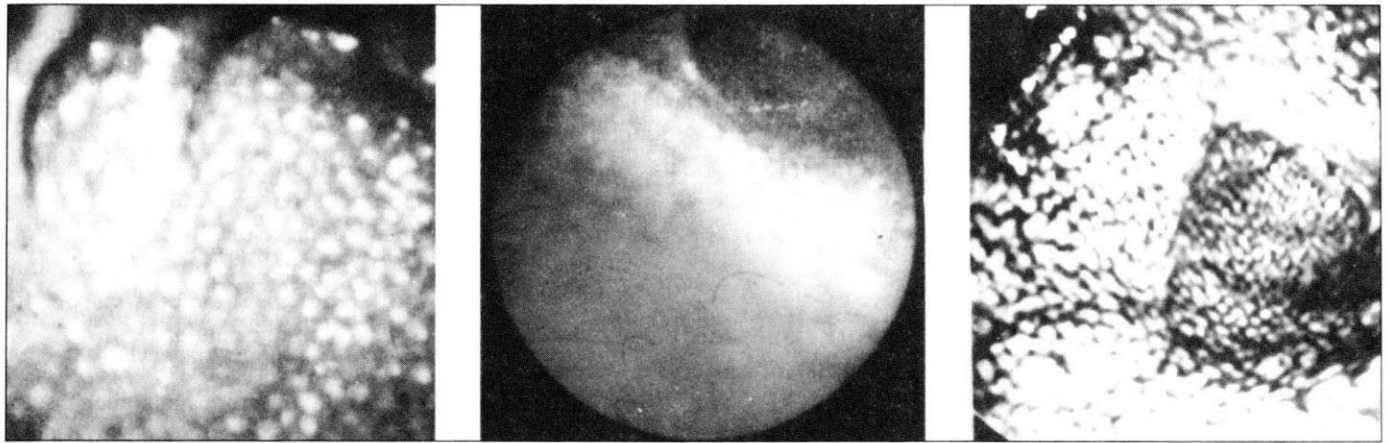


Figura 1. Imagen endoscópica en detalle del aspecto en empedrado.

(HE) y de Giemsa. Esta última se utilizó particularmente para detectar el *H. pylori*, cuando su identificación en cortes teñidos con HE fue difícil. Los hallazgos se clasificaron como: normal, GS, GAD y GCAM (3).

Se analizaron los siguientes aspectos: infiltrado mono y polimorfonuclear neutrófilo (actividad), depleción de moco y atrofia graduándolos en una escala de cero a 3+, de acuerdo con la severidad. Se determinó la presencia de organismos tipo *H. pylori* así: 0: ausencia, 1+: presencia ocasional (identificación difícil), 2+: identificación fácil, 3+: muy abundante. Además se investigó la presencia de folículos linfoides, de metaplasia intestinal y de displasia.

RESULTADOS

En los 60 pacientes predominó el sexo femenino ($n=41$ -68.3%-). La edad media fue de 27.8 ± 7.9 años (rango: 12-50). El síntoma más frecuente fue el dolor epigástrico diurno de tipo ardor (80%), el cual se presentó también durante la noche en casi la mitad de ellos. Otras quejas menos frecuentes fueron sensación de "vacío" o "hambre dolorosa" o la llenura precoz.

Los hallazgos endoscópicos fueron: un lago mucoso gástrico impregnado con bilis en 16 pacientes; el aspecto en

empedrado fue leve en 18, moderado en 32 y severo en 10 pacientes. Este aspecto fue observado especialmente en la curvatura mayor a nivel del antro (Figura 1). La prueba de ureasa rápida fue positiva en todos los casos.

El estudio histopatológico fue anormal en todos los casos. En aquellos pacientes en quienes fueron estudiadas biopsias por separado de diferentes regiones del estómago, no se encontraron diferencias significativas en la severidad de los hallazgos histológicos, exceptuando la mayor frecuencia de folículos linfoides en la curvatura mayor ($p<0.05$) (Figura

2). En todos los casos se identificaron microorganismos con morfología de *H. pylori*, siendo severa la colonización en 45 casos (75%) (Figura 3).

El cuadro histopatológico se caracterizó por un acentuado aumento de la celularidad linfoplasmocitaria en la lámina propia, la cual fue moderada (+2) o severa (+3) en 53 pacientes (88%) de los casos. Además se encontró actividad importante, caracterizada por la presencia de neutrófilos prominentes en el 72% de los casos ($n=43$). En el 88% de los casos ($n=53$) se observaron varios folículos linfoides. En los casos

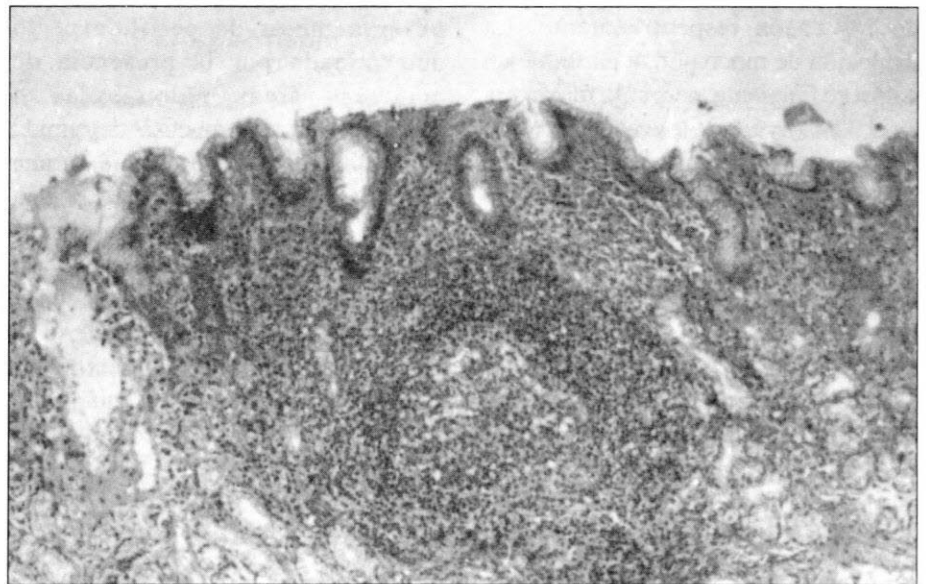


Figura 2. Gastritis crónica superficial mostrando un folículo linfoide en lámina propia. Hematoxilina - eosina x 63.



Figura 3. Abundantes microorganismos de tipo *Helicobacter* en el moco y adheridos a la superficie del epitelio foveolar. Hematoxilina - Eosina x 1.000.

donde éstos no se encontraron, característicamente tenían cambios ligeros en la endoscopia y además, en estos casos se habían observado folículos en estudios histopatológicos previos. Cambios focales de atrofia y de metaplasia intestinal no constituyeron hallazgos importantes, pues sólo se encontraron en el 15 (n=9) y 10% (n=6) de los casos respectivamente. La depleción de moco por su parte fue un hallazgo frecuente, pero sólo fue severa en el 32% (n=19) de los casos. Excepto por la severidad del aspecto endoscópico y la presencia de folículos, no se encontró correlación entre los diferentes parámetros analizados ($p < 0.05$).

DISCUSION

Los cambios inflamatorios crónicos caracterizados por el aumento de celularidad mononuclear de la lámina propia fueron un hallazgo histológico frecuente cuyo significado clínico no es bien comprendido pues se pueden observar en pacientes asintomáticos (13, 14). Entre las diferentes etiologías de las

enfermedades gastroduodenales el *H pylori* ha sido recientemente la más investigada. Esta bacteria coloniza la mucosa gástrica produciendo daño epitelial (15) probablemente como consecuencia de la producción de sustancias nocivas para la mucosa (16-18).

En regiones de países con alta prevalencia de cáncer gástrico, la GCMA y la GAD son los hallazgos histopatológicos más frecuentes, observados en prácticamente todos los pacientes con dispepsia no ulcerosa (DUN). En nuestra experiencia el *H pylori* se observa en el 95% de estos casos (19). Sin embargo, existe además un tipo de pacientes con DUN con aspecto endoscópico "mamelonado" de la mucosa del antro, más frecuente en mujeres jóvenes cuyo hallazgo histopatológico es especialmente el de una gastritis crónica activa con un infiltrado linfocítico prominente con formación de folículos (11). Previamente se han informado casos aislados con o sin síntomas asociados (20).

El aspecto endoscópico típico es el de una nodularidad de la mucosa con apariencia de "empedrado" y que se observa mejor de perfil, aspecto determinado por la presencia de pequeñas áreas redondeadas o rectangulares con mucosa deprimida entre ellas (9). Se ha atribuido a una gastritis hipertrófica (21) o a una prominencia inusual de las áreas gástricas, por contracción de la muscularis de la mucosa que produce finos surcos (22). Recientemente se ha descrito una nodularidad antral de apariencia sedupolipoide en niños con gastritis antral asociada a colonización por *H pylori* (23).

Histológicamente existe una hiperplasia linfoide benigna con formación de nódulos y folículos linfoides. Esta hiperplasia linfoide comenzaría hacia

los 15 años de edad, aumentando lentamente, y persistiendo hasta la edad adulta (24).

En realidad en la GC no hay cambios genotípicos de los linfocitos pero sí aumento de las células T de tipo activador CD4, lo cual podría corresponder a una amplificación inespecífica de la respuesta inmune celular (25).

Los folículos linfoides aparecen como parte de un proceso inflamatorio crónico de larga duración, secundario a un estímulo prolongado. Pueden ser prominentes en vecindad de úlceras pépticas gástricas (9) y aún en casos de carcinoma gástrico (26).

Sin embargo, en ninguno de nuestros pacientes se encontraron estos procesos patológicos asociados. Tampoco observamos este aspecto endoscópico en 30 pacientes con una úlcera duodenal ni en 30 sujetos asintomáticos (19). Aunque en dos pacientes asintomáticos se observaron folículos en el estudio histológico.

El reflujo alcalino duodeno-gástrico es otro factor etiológico incriminado en la DUN y la GC, pero no se observaron hallazgos endoscópicos (20) e histológicos (27) que caracterizan este tipo de gastritis. Se ha descrito una relación entre el pH gástrico y la impregnación biliar del lago mucoso (28). Encontramos este aspecto biliar en sólo 23% de nuestros pacientes (n=38).

Una reacción linfoide inusual de la mucosa gástrica podría ser originada por varias causas exógenas tales como una infección. Actualmente se considera la colonización por el *H pylori* la etiología más probable. En realidad todos los pacientes tenían una PUR positiva y una colonización gástrica por *H pylori* importante en el 75% de ellos (n=45). Investigaciones recientes han demostrado folículos linfoides siempre

asociados a la presencia de *H pylori* en casos de GC con o sin actividad asociada (29-30) así como en individuos de una población con alto riesgo de cáncer gástrico (31). Esto confirmaría su patogenicidad, la presencia de una infección de larga evolución y una reacción inmunitaria crónica, la cual es más importante en personas jóvenes. Se han observado casos de hipoclorhidria asociada al *H pylori* en gente joven (32), lo cual podría indicar una inmunidad relacionada con la edad (33). Se han demostrado anticuerpos Ig A, Ig G, Ig M contra el *H pylori* en la mucosa gástrica (33), probablemente producidas localmente por los linfocitos y plasmocitos que infiltran la mucosa en la GC. Otros cambios que se producen en la GC, tales como aumento de la secreción de lisozima y de lactoferrina también son apropiadas para considerar una patogénesis bacteriana (33).

Se ha informado colonización natural de la mucosa gástrica por microorganismos tipo *Helicobacter* en primates no humanos (34) y en hurones (35), observándose grandes folículos linfoides como parte de la respuesta inflamatoria en la mayoría de los animales infectados.

En el estudio endoscópico de estos animales las lesiones se encuentran principalmente en la unión corporo-antral, en donde la inflamación es más severa y las bacterias más abundantes. Un hallazgo similar se ha descrito con la espirosis gástrica en perros (36).

Este tipo de gastritis debe diferenciarse de la "gastritis linfocítica", la cual es la entidad histopatológica caracterizada por la presencia de abundantes de linfocitos maduros T CD8 permeando el epitelio superficial y foveolar (27). Esta entidad se asocia menos con infección por *H pylori* (41%) y al parecer está relacionada más con la enfermedad celíaca (37). Por otra parte, estudios recientes han llamado la atención sobre una relación etiopatogénica entre la infección por *H pylori* y los linfomas gástricos originados en tejido linfoide asociado a mucosas (Linfomas "MALT" -Mucosal Associated Lymphoid Tissue-) como consecuencia del estímulo antigénico prolongado producido por la bacteria (38-39).

Adicionalmente, en un pequeño grupo de pacientes se ha logrado la regresión de este tipo de linfomas luego de efectuar

tratamiento de erradicación del microorganismo (40).

Estas consideraciones permiten suponer que la respuesta inflamatoria con formación de folículos linfoides a la infección por *H pylori* pueda ser un precursor de linfoma gástrico "MALT" en algunos casos (41). Por lo tanto, en el futuro debe determinarse si el tipo de gastritis descrito en este grupo de pacientes tiene relación con este tipo de tumores.

En resumen, describimos un grupo de adultos con DNU cuyo aspecto endoscópico en empedrado es similar al observado en niños. Este cuadro no constituye una entidad nosológica por sí mismo, sino que corresponde a una gastritis antral difusa o superficial, altamente relacionada con la colonización gástrica por el *H. pylori* y con una formación exagerada de folículos linfoides.

Es aconsejable realizar un estudio terapéutico destinado a erradicar el *H. Pylori* que permita confirmar o descartar un origen bacteriano en este tipo de gastritis.

REFERENCIAS

- Whitehead SC, Truelove SC, Gear MWL. The histological diagnosis of chronic gastritis in fiberoptic gastroscope biopsy specimens. *J Clin Path* 1972; 25: 1-11.
- Strickland RG, Mackay IR. A reappraisal of nature and significance of chronic atrophic gastritis. *Am J Dig Dis* 1973; 18: 426 - 440.
- Siurala M, Varis K. Gastritis. In: Sircus W, Smith AN eds. Scientific foundations of gastroenterology. Philadelphia: WB Saunders, 1980: 237-369.
- Potet F. Aspects Anatomocliniques des gastrites. *Gastroenterol Clin Biol* 1989; 13 (suppl 1 bis): 8B - 12B.
- Correa P. Chronic Gastritis: A Clínico-Pathological classification. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 504 - 509.
- Warren JR. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1: 1273.
- Blaser MJ. Gastric *Campylobacter* - like organisms, gastritis and peptic ulcer disease. *Gastroenterology* 1987; 83: 371-383.
- Graham DY. *Campylobacter pylori* and peptic ulcer disease. *Gastroenterology* 1989; 96: 615-625.
- Tim LO, Bank S, Marks IN, Novis BH, Botha J, Odes H, Helman C, Barbezat G. Benign Lymphoid hyperplasia of the gastric antrum: another cause of "etat mammelonne". *British J Rad* 1977; 50: 29-31.
- Toukan AU, Kamal MF, Amir SS, Arnaut M, Abn- Romiyeh A. Gastroduodenal inflammation in patients with Nonulcer Dyspepsia. A controlled endoscopic and morphometric study. *Dig Dis Sci* 1985; 30: 313-320.
- Gutiérrez O, Páramo D, Serrano B. Gastritis Chronique Folliculaire. Une entité peu connue (abstract). *Gastroenterol Clin Biol* 1988; 12: A 95
- Arvind AS. One minute endoscopy room test for *Campylobacter Pylori*. *Lancet* 1988; 1: 704.
- Gutiérrez O, Sierra F, Gómez MC, Camargo H. *Campylobacter pylori* in chronic environmental gastritis and duodenal ulcer patients (abstract). *Gastroenterology* 1988; 94: 163 A.
- Dooley CP, Cohen H, Fitzgibbons P, Bauer M, Appleman M, Perez G, Blaser MJ. Prevalence of the *Helicobacter pylori* infection and histologic gastritis in asymptomatic persons. *NEJM* 1989; 321: 1562-1566.
- Xen XG, Correa P, Offerhaus J, Rodríguez E, Janney F, Hoffmann E, Fox J, Hunter F, Diavolitis S. Ultrastructure of the gastric mucosa harboring *Campylobacter* - Like organisms. *Am J Clin Pathol* 1986; 575-82.
- Murakami M, Yoo J, Seiki M, Inada M,

- Mitake T. Destruction of the gastric mucosal barrier by ammonia in rats and dogs (abstract). *Gastroenterology* 1988; 94: 317 A.
17. Cover TL, Blaser MJ. Human serologic response to campylobacter pylori cytotoxin - associated proteins (abstract). *Gastroenterology* 1989; 96: 101 A.
18. Delmée M, Debonzie JC, Warsee P, et al. Une Méthode originale de prelevement bacteriologique pour l'étude du Campylobacter pylori dans l'ulcère duodénal. *Gastroenterol Clin Biol* 1987; 11: 550-553.
19. Sierra F, Gutiérrez O, Gómez MC, Camargo H, Serrano B, Otero W. Campylobacter pylori en úlcera duodenal y dispepsia no ulcerosa. *Acta Med Colomb* 1990; 15: 74-83.
20. Goldner FH, Boyce HW. Relationship of bile in the stomach to gastritis. *Gastrointest Endoscopy* 1976; 22: 197-199.
21. Wolf BS. Chronic gastritis - "Etat mamelonne", differentiation from erosive gastritis. *J Mount Sinai Hosp* 1961; 28: 85-89.
22. Stone D, Keats TE. Anatomical and physiological characteristics of the état mamelonne. *Radiology* 1973; 107: 537-538.
23. Mahony MJ, Littlewood JM. Campylobacter pylori in paediatric populations. In: Rathbone BJ, Heatley RV eds. Campylobacter pylori and gastroduodenal disease. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1989: 167-175.
24. Watanabe T. Chronic gastritis observed from a standpoint of chronic organ inflammation. *Acta Pathol Jap* 1981; 31: 717 - 732.
25. Fléjou JF, Jarry A, Brousse N, Ponsot G, Molas G, Potet F. Le tissu lymphoïde de la muqueuse gastrique à l'état normal et au cours des gastrites chroniques (abstract). *Gastroenterol Clin Biol* 1988; 12: A 155.
26. Murakami H, Kitahara S, Kudo M, Nagoshi T, Higo H, Osawa T, Tsugugu Y. Gastric carcinoma with prominent reactive lymphoid hyperplasia: report of two cases with an immunohistological study. *Gan NO Rinsho* 1987; 33: 1090-1094.
27. Wyatt J, Dixon M. Chronic gastritis. A pathogenetic approach. *J Pathol* 1988; 154: 113-124.
28. Glikmanas M, Souillac P, Monteiro P. La constatation d'un lac muqueux bilieux a-t-elle une signification physiopathologique? Etude du pH gastrique pendant 24 h. *Gastroenterol Clin Biol* 1984; 8: 796-799.
29. Lambert JR, Dunn KL, Kraft N, Korman MG. Leucocyte population in Campylobacter pylori associated gastritis (abstract). *Gastroenterology* 1988; 94: 248 A.
30. Tulliez M, Deslingneres S, Gaudric M, Chaussade S, Guerre J, Abelanet R. Campylobacter gastrites antrales : Avantages de la coloration au Cresyl Violet. Signification des îlots lymphoïdes. (abstract). *Gastroenterol Clin Biol* 1989; 13: A 305.
31. Fox JG, Correa P, Taylor NS, Zavala D, Fontham E, Janney F, Rodríguez E., Hunter F, Diavolitis S. Campylobacter pylori - associated gastritis and immune response in a population at increased risk of gastric carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 775-781.
32. Ramsey ES, Carey K V, Peterson WL, Jackson J, Murphy F, Read N, Taylor K, Strier J, Fordtran JS. Epidermic gastritis with hypochlorhydria. *Gastroenterology* 1979; 76: 1449-1457.
33. Wyatt JI, Rathbone BJ and Heatley RV. Local immune response to gastric Campylobacter in non-ulcer dyspepsia. *J Clin Pathol* 1986; 39: 863-870.
34. Newe II DG: Campylobacter pylori infections in non-human primate. In: Rathbone BJ, Heatley eds. Campylobacter pylori and gastroduodenal disease. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1989; 265-273.
35. Yang P, Dahms B, Carr H, Czinn S. Naturally occurring ferret Campylobacter (CLO) associated gastric disease: characterization and response to non-steroidal antiinflammatory agents (abstract). *Gastroenterology* 1989; 13: 557 A.
36. Henry GA, Long PH, Burn JL, Charbonneau DL. Gastric spirillosis in beagles. *Am J Vet Res* 1987; 48: 831-836.
37. Wolber R, Owen D, Del Buono L et al. Lymphocytic gastritis in patients with celiac sprue or sprue - like intestinal disease. *Gastroenterology* 1990; 98: 310-315.
38. Isaacson PG. Gastrointestinal lymphoma. *Hum Pathol* 1994; 25: 1020-1029.
39. Hussell T, Isaacson PG, Crabtree JE et al. The response of cells from low grade B cell gastric lymphomas of mucosa associated lymphoid tissue to Helicobacter pylori. *Lancet* 1993; 342: 571-574.
40. Wotehorspoon AC, Doglioni C, Diss TC et al. Regression of primary B cell gastric lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue after eradication of Helicobacter pylori. *Lancet* 1993; 342: 575-577.
41. Genta RM, Wentzell H, Graham DY. Gastric lymphoid follicles in Helicobacter pylori infection: Frequency, distribution and response to triple therapy. *Hum Pathol* 1993; 24: 577-583.