

LINFOMA GÁSTRICO TIPO MALT: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Heloisa Fernandes de Araújo¹; Luana de Souza Vasconcelos²; Maria Isabel Bezerra de Albuquerque³; Júlio Emanuel Damasceno Moura⁴; Ana Raquel de Andrade Barbosa Ribeiro⁵

¹Discente do curso de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), heloisafernds@gmail.com; ²Discente do curso de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), luana.sv@hotmail.com; ³Discente do curso de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), ma_bebel_2@hotmail.com; ⁴Discente do curso de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), julioemanoeldgmail.com; ⁵Docente do curso de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), anarakeu@gmail.com

Resumo: Os linfomas gástricos tipo MALT são neoplasias do estômago primárias com características clinicopatológicas relacionadas com a estrutura e função do assim chamado tecido linfoide associado à mucosa (MALT), que surge no estômago em resposta à infecção pela bactéria *Helicobacter pylori*. Constituem as neoplasias do estômago mais frequentes, depois do adenocarcinoma e podem apresentar alto ou baixo grau de malignidade. O objetivo dessa revisão da literatura é a elucidação da sua patogênese e patologia, além do esclarecimento sobre as formas de diagnóstico e os possíveis tratamentos desse tipo de neoplasia. De apresentação clínica inespecífica, o que pode ser um desafio para o reconhecimento do acometimento, a principal forma de diagnóstico é feito através de biópsias gástricas e seu tratamento baseia-se primariamente na erradicação da infecção da bactéria *H. pylori*. Assim, fica evidente a necessidade do conhecimento desse tipo de neoplasia gástrica, visto que, se descoberta em estágios precoces, tem tratamento relativamente simples e com bom prognóstico.

Palavras-chave:

Linfoma gástrico, gastric lymphoma e MALT.

Introdução

Os linfomas gástricos constituem as neoplasias do estômago mais frequentes, depois do adenocarcinoma. Este último chega a atingir 95% dos tumores gástricos, e os linfomas, por sua vez, perfazem apenas 3% deles [2]. Assim, apesar de sua frequência estar aumentando nas últimas décadas, o linfoma gástrico primário continua uma doença rara [3]. As características clinicopatológicas dos linfomas gástricos primários são mais relacionadas com a estrutura e função do assim chamado tecido linfoide associado à mucosa (MALT), que surge no estômago em resposta à infecção pela bactéria *Helicobacter pylori* [2, 9]. A *H. pylori* tem um papel causador no desenvolvimento do linfoma gástrico do tipo MALT e sua erradicação leva à completa remissão da doença em 50%-90% dos casos. O linfoma de zona extranodal marginal de tecido linfoide associado à mucosa (MALT) é um indolente linfoma do tipo não Hodgkin derivado de células B da zona marginal. Ele ocorre em vários órgãos extranodais, incluindo o trato gastrointestinal, pulmão, glândula

salivar, tireoide, anexos oculares, fígado ou pele. Entre esses, o estômago é o local mais frequente de ocorrência desse tipo de linfoma [1, 9].

Linfomas são primários quando se originam no estômago, e esse órgão, com acometimento ou não dos linfonodos regionais, constitui o único foco da doença. Os linfomas tendem a permanecer localizados até tardiamente no curso da evolução e costumam responder favoravelmente à terapêutica. O prognóstico, de um modo geral, é consideravelmente melhor do que nos tumores nodais de grau histológico semelhante. Os linfomas de célula B do tipo MALT são os linfomas mais comuns e podem ser de alto ou de baixo grau de malignidade. Acredita-se que os linfomas MALT de alto grau de malignidade possam originar-se dos de baixo grau, ou mesmo já nascerem assim. Embora não se possa afirmar, acredita-se que os linfomas de alto grau também se originam do MALT [2].

Esta revisão da literatura analisa quais os eventos causadores deste tipo de linfoma e sua relação com a bactéria *H. pylori*, de forma que a elucidação da patogênese e patologia esclareçam quais os melhores métodos diagnósticos e medidas terapêuticas para a erradicação desta neoplasia.

Metodologia

Uma revisão de literatura integrativa foi realizada nas bases de dados MEDLINE e LILACS indexadas na plataforma BVS utilizando como descritores *gastric lymphoma* e *MALT*, gerando um total de 2236 resultados. Logo após foram utilizados os filtros: texto completo disponível, idiomas inglês e português, ano de publicação entre 2013 e 2017. Como resultado obteve-se o total de 264 resultados. Após a leitura de título e resumo dos artigos, foi selecionado um total de 06 artigos que foram aqui utilizados por se adequar ao intuito do estudo. Os mesmos descritores e filtros foram, ainda, usados em pesquisa na base de dados da PUBMED, o que resultou num total final de 03 artigos adequados para análise.

Também foi realizada pesquisa no livro base “Gastroenterologia Essencial”, disponível na biblioteca setorial do Hospital Universitário Alcides Carneiro e ótima referência bibliográfica.

Resultados e Discussão

Linfomas malignos afetam o estômago como um tumor primário ou como parte do processo de dispersão de uma doença. O linfoma gástrico primário é uma condição incomum que representa aproximadamente 2-8% das malignidades

[3]. O estômago é o local mais comum de ocorrência de linfomas secundários. A maioria dos linfomas gástricos são linfomas não Hodgking de células B. A classificação histológica varia de linfomas de baixo grau do tipo células B de zona extranodal marginal de tecido linfoide associado à mucosa (MALT) a linfomas de alto grau do tipo difusos com grandes células B [4]. Os linfomas de célula B do tipo MALT são os linfomas mais comuns e podem ser de alto ou de baixo grau.

Diferentemente dos linfonodos periféricos, o MALT está presente em regiões que estão em contato direto com antígenos do meio externo. Ele existe em outros locais, como glândulas salivares, pulmões e tireoide, mas é mais bem caracterizado no trato gastrointestinal, onde compreende quatro compartimentos linfoides. O primeiro e mais relevante para os linfomas são as placas de Peyer; os outros compreendem os linfócitos intraepiteliais, a lâmina própria e os linfonodos mesentéricos. O MALT não existe normalmente no estômago, o contrário ocorrendo nos intestinos, delgado e grosso, onde é encontrado normalmente [2].

Patogênese

Em 1988, Wyatt e Rathbone foram os primeiros a descrever a propensão da mucosa gástrica para formar folículos linfoides em gastrites onde era detectada a bactéria *H. pylori*. Eles sugeriram que essa hiperplasia linfoide fosse secundária à persistente presença de antígenos desta bactéria [2]. Estudos subsequentes corroboraram essa hipótese. Em estudo retrospectivo, Wotherspoon e colaboradores identificaram, em 110 pacientes acometidos por linfoma MALT gástrico, a presença de *H. pilory* em 92% dos casos [5].

O tecido gástrico normalmente não contém MALT, mas pode adquiri-lo em respostas à infecção crônica por *H. pylori*. Estimulação imune crônica ou repetida leva à expansão linfoide que, na presença de fatores ambientais e predisposição genética, pode culminar na formação de malignidade [7]. Ocorre proliferação de células T e B em resposta à apresentação de antígeno. A transformação em formas malignas ocorre em uma pequena porcentagem de células B e resulta em linfoma. Esse processo de malignidade aparenta ser ocasionado em grande parte pela infecção crônica de *H. Pylori*, porque a erradicação dessa bactéria causa regressão do linfoma na maioria dos casos [6].

Algumas alterações genéticas estão envolvidas na transformação de células B normais para clones malignos durante a infecção por *H. pylori*. Três translocações cromossômicas – $t(11;18)(q21;q21)$, $t(1;14)(p22;q32)$, e

t(14;18)(q32;q21) – são as mais frequentemente detectadas. Elas estão envolvidas na mesma via de sinalização, resultando em ativação do fator de transcrição nuclear (NFκB), que tem papel na imunidade, inflamação e apoptose [3]. A translocação mais comum é a t(11;18)(q21;q21), que é encontrada em aproximadamente 30% a 50% dos casos de linfoma MALT. Nela ocorre uma fusão do gene inibidor de apoptose API2, localizado no cromossomo 11 e do gene MLT, localizado no cromossomo 18, que resulta na inibição das proteínas pró-apoptóticas caspases 3, 7 e 9 e ativação do fator oncogênico nuclear KB (NF-κB) [5].

Patologia

Macroscopicamente, o linfoma gástrico mais frequentemente envolve o antro, mas pode ocorrer em qualquer parte do estômago. O linfoma de baixo grau, em geral, aparece como uma lesão infiltrativa, às vezes associada a ulcerações e erosões superficiais. As massas grandes e profundamente infiltrativas não são comuns. Os de alto grau são, em geral, tumores volumosos [2].

Com relação às características histológicas, o linfoma MALT de baixo grau lembra a histologia das placas de Peyer. O linfoma infiltra a periferia dos folículos reativos e a área entre eles, envolvendo-os e espalhando-se difusamente na mucosa circunvizinha.

Os três principais componentes que integram a histologia do linfoma gástrico são as células tumorais, as células plasmáticas e os folículos. As células tumorais são, caracteristicamente, de tamanho pequeno a médio, com citoplasma abundante e núcleo com contorno irregular, lembrando o das células do centro dos folículos (centrócitos), pequenas células clivadas. Em decorrência de tal semelhança, as células do linfoma MALT de baixo grau foram denominadas por Isaacson células do tipo centrócito (centrocyte like cells). Uma característica distintiva das células tumorais é a tendência para invadir, em aglomerados, o epitélio glandular e as criptas e formar lesões linfoepiteliais com degeneração eosinofílica e desintegração do epitélio glandular. A presença dessas lesões é altamente sugestiva de linfoma MALT de baixo grau [2].

A diferenciação da célula do tipo centrócito em células plasmáticas pode ocorrer no linfoma MALT, mas é frequentemente mascarada por infiltração de células plasmáticas reativas que ocorre caracteristicamente na região subepitelial. Mesmo os menores focos de linfoma são acompanhados de um folículo reativo, sugerindo que a

formação do folículo é uma pré-condição para o desenvolvimento do linfoma. O linfoma por si só também parece induzir a formação de folículo. No linfoma MALT estabelecido, numerosos folículos podem estar presentes.

A definição histológica na biópsia gástrica pode ser difícil, pois não é raro o achado concomitante de áreas de grandes células no linfoma MALT e pequenas células em casos de linfoma de alto grau, sugerindo transformação de um linfoma de baixo grau para alto grau [5].

Diagnóstico

Com relação ao quadro clínico, o linfoma gástrico MALT na maioria dos casos se apresenta como uma doença silenciosa. A apresentação clínica é pouco específica, com sintomas variando de queixas dispépticas vagas, incluindo dor epigástrica ou desconforto centralizado no abdome superior a, menos frequentemente, sintomas de alarme, como hemorragia gastrointestinal e vômito persistente [3]. A idade média ao diagnóstico é de 60 anos e há um discreto predomínio para o sexo masculino [5].

O diagnóstico de linfoma gástrico se faz, na maioria das vezes, em biópsias gástricas, sendo posteriormente confirmado no estudo de peça cirúrgica de gastrectomia (subtotal ou total), se o paciente for encaminhado à cirurgia. Os fragmentos retirados à endoscopia são imediatamente fixados e enviados ao laboratório de anatomia patológica para inclusão em parafina e obtenção de cortes histológicos para estudo histopatológico de rotina em coloração pela HE, ou para técnicas imuno-histoquímicas visando a identificar precisamente os linfócitos B e T [2].

O diagnóstico histológico de linfoma gástrico primário é difícil porque os achados da endoscopia são indistinguíveis daqueles encontrados na gastrite benigna, e porque ele pode envolver a camada submucosa sem envolver a mucosa.

Histologicamente, as células linfoides neoplásicas de tamanho pequeno a médio (células do tipo centrócito) se infiltram ao redor de folículos reativos, apresentando padrão de crescimento em zona marginal, frequentemente infiltrando em glândulas gástricas causando destruição das células epiteliais (lesões linfoepiteliais). Uma característica chave para o diagnóstico para linfoma MALT é a invasão e destruição do epitélio adjacente, originando lesões linfoepiteliais típicas [6].

É necessário pesquisar a presença de *H. pylori* nas biópsias do antro tanto ao nível da lesão, como também a distância dela.

Exames de imagem são fundamentais não só para o diagnóstico, mas também para o adequado estadiamento do linfoma em apresentação. Esofagogastroduodenoendoscopia com múltiplas biópsias é o padrão ouro para o diagnóstico de linfomas gástrico MALT [7]. Os achados variam, incluindo eritema, erosões e úlceras. Infiltração superficial difusa é comum. Diferente de úlceras benignas e cânceres gástricos recentes, as erosões e úlceras do linfoma MALT tem aparência irregular ou geográfica e características multifocais. Elas também podem exibir nodularidades irregulares na mucosa ou apenas alterações de cor [6].

O ultrassom endoscópico completa o exame endoscópico e pode mostrar a profundidade da infiltração linfomatosa na parede gástrica. Além disso, esse exame permite avaliar o estadiamento ganglionar [2].

Ao contrário de outros tumores digestivos, os linfomas gástricos só tardiamente invadem os órgãos vizinhos. No entanto, a extensão linfática é mais frequente e mais precoce; o linfoma gradualmente atinge as cadeias ganglionares de drenagem da região. Os linfomas gástricos são bem localizados em 70% dos casos, quando diagnosticados, e permanecem por longo tempo dessa forma.

O estadiamento de todo linfoma gástrico deverá comportar uma exploração sistemática do tubo digestivo. Deverão ser feitas endoscopias do esôfago, estômago, duodeno, com biópsias múltiplas do estômago. A pesquisa da presença de infecção por *H. pylori* deverá ser efetuada por diferentes métodos, se necessário. O ultrassom endoscópico constitui bom método para precisar o grau de infiltração da parede gástrica, pois permite suspeitar de acometimento ganglionar. Esse exame é notadamente de valor no estadiamento pré-terapêutico e no acompanhamento pós-terapêutico de pacientes com linfoma de baixa malignidade localizado. Outros exames são TC de tórax, abdome e pelve, biópsia de medula óssea, hemograma, dosagens de LDH, eletroforese de proteínas, beta-2-microglobulina, sorologia para HIV e provas de função hepática e renal.

O linfoma gástrico poderá ser classificado em quatro estágios, segundo a classificação de Ann Arbor modificada por Musshoff (Quadro 1). Assim, os linfomas localizados (estágios IE e IIE₁) têm um melhor prognóstico do que os dos estágios IIE₂, IIIE e IVE.

Uma vez feita toda essa avaliação, é possível ter o diagnóstico do linfoma gástrico, se de baixa ou de alta malignidade, se localizado ou não, informações essas que irão determinar a escolha da modalidade terapêutica [2].

Tabela 1. Sistema de estadiamento de Ann Arbor, modificado por Musshoff, para linfomas primários MALT do trato gastrointestinal [2]

IE	Envolvimento localizado de um ou mais sítios gastrointestinais sem envolvimento ganglionar
IE ₁	Linfoma confinado à mucosa e submucosa, chamado linfoma inicial
IE ₂	Linfoma estendendo-se além da submucosa
IIE	Envolvimento localizado de um ou mais sítios gastrointestinais com envolvimento linfonodal
IIE ₁	Infiltração regional de linfonodos
IIE ₂	Infiltração de linfonodos além da área regional
IIIE	Envolvimento localizado do trato gastrointestinal e/ou linfonodos em ambos os lados do diafragma
IVE	Linfoma de grande volume localizado no trato gastrointestinal com ou sem infiltração de linfonodos associados e envolvimento difuso ou disseminado de órgãos ou tecidos não gastrointestinais

Tratamento

Os recursos terapêuticos atualmente disponíveis para os linfomas gástricos são: 1) Tratamento visando à erradicação do *H. pylori*; 2) Tratamento locorregional: cirurgia e radioterapia; 3) Tratamento geral: quimioterapia e imunoterapia, cujo tipo é função do grau de malignidade histológica e cujas indicações são amplamente baseadas em resultados obtidos no tratamento dos linfomas não Hodgkin ganglionares [2].

A erradicação da *H. pylori* é a terapia de primeira linha para linfomas de estágios precoces (IE-IIIE₁ de acordo com a classificação de Ann Arbor modificada) e de baixo grau, que é quando a neoplasia esta confinada no estômago ou nos nódulos linfáticos perigástricos. Além da erradicação da *H. pylori*, pacientes diagnosticados em estágios mais avançados requerem terapia antitumoral adjunta [3].

No tratamento da infecção por *H. pylori*, é sugerido que se prolongue a duração desse tratamento para 10 a 14 dias com objetivo de maximizar a resposta terapêutica. Os esquemas terapêuticos recomendados são os mesmos para as outras indicações de erradicação da bactéria [2]. A terapia de primeira linha para a erradicação da bactéria é uma associação tripla de um inibidor de bomba de prótons (IBP), claritromicina e amoxicilina ou metronidazol [7]. Como regra, depois de confirmada a erradicação, os pacientes devem ser acompanhados para reavaliações a cada 3 meses até 9 a 12 meses. Se não houver regressão histológica do linfoma neste período, indica-se outro tratamento complementar (quimioterapia, radioterapia ou, eventualmente, cirurgia) [2].

A presença da t(11;18) interfere na resposta à erradicação de *H. pylori* demonstrando tratar-se de um fator de mau prognóstico, mesmo em pacientes com estádios precoces ao diagnóstico. Em pacientes com linfoma gástrico localizado que não respondem ao tratamento antibiótico, detectou-se o gene híbrido API2-MLT em 75% dos casos, sem que tivesse sido encontrado nos pacientes com resposta [5].

Como segunda linha no tratamento oncológico, a radioterapia é efetiva como terapia principal para linfoma localizado e como terapia adjuvante após ressecção cirúrgica completa ou paliativa. São feitas doses baixas e fracionadas em linfomas de baixa malignidade para diminuir os riscos dos efeitos secundários sobre a medula óssea e o trato digestivo [2].

A quimioterapia é hoje um recurso terapêutico essencial para linfomas de alta malignidade. Estudos prospectivos randomizados têm demonstrado, em seguimento de até 10 anos, que a quimioterapia isoladamente é tão efetiva como a cirurgia seguida de quimioterapia. O esquema terapêutico mais utilizado é o CHOP (ciclofosfamida, oncovin, adriamicina, prednisona) associado ou não a imunoterapia empregando o anticorpo monoclonal anti-CD-20, rituximabe [2]. Em um estudo retrospectivo realizado na França, 106 pacientes com linfoma gástrico MALT sem tratamento anterior com agentes anticancerígenos foram submetidos a tratamento apenas com agente alquilantes, apenas com rituximabe ou com combinação dos dois. No final do estudo pode-se observar remissão com taxa de 92-100% em pacientes com combinação de medicamentos, 66-68% em pacientes com uso apenas de agente alquilantes, e 64-73% em paciente com uso apenas de rituximabe, demonstrando que o uso de terapia sistêmica contra o câncer é eficiente no linfoma gástrico MALT [8].

Ressecção cirúrgica é hoje em dia restrita ao tratamento de casos com perfuração ou

sangramento que não pode ser controlado endoscopicamente [1].

A remissão completa do linfoma gástrico MALT de baixo grau após a erradicação da *H. pylori* leva um tempo considerável, portanto, endoscopias regulares devem ser feitas. Regressão pode ser indicada por uma área de mucosa esbranquiçada ou descolorida com padrão granular. O tempo médio de remissão é de 5 meses e é usualmente alcançado em 12 meses. Exames endoscópicos com biópsias, testes para detectar infecção por *H. pylori*, e ultrassom endoscópicos são recomendados a cada 3 meses até a remissão, em seguida sendo realizados a cada 6 meses ou anualmente por dois anos. Remissão histológica do linfoma MALT não significa cura devido à possibilidade de resultados falsos negativos e a sobrevivência de algumas células malignas. Infelizmente, não há indicador inequívoco de cura [6,10].

PCR pode ser usada para observar a contagem de clones malignos e seu decréscimo após remissão [6].

Conclusão

Os linfomas gástricos constituem as segundas neoplasias do estômago mais frequentes e suas características clinicopatológicas são mais relacionadas com a estrutura e função do MALT. Esse tipo de neoplasia tem apresentação clínica inespecífica, o que pode ser um desafio para seu diagnóstico, além de ter características macroscópicas variáveis. Assim sendo, a principal forma de diagnóstico é feito através de biópsias gástricas.

O linfoma gástrico do tipo MALT geralmente surge no estômago em resposta ao estímulo imune crônico gerado pela infecção da bactéria *H. pylori*. Relativo a isso, a erradicação dessa bactéria tem validade confirmada por vários estudos como tratamento de primeira linha para linfomas gástricos de baixo grau e em estágios precoces. Estágios mais avançados podem ser tratados diretamente com radioterapia, quimioterapia ou, em casos mais específicos, com ressecção cirúrgica.

Assim, fica evidente a necessidade do conhecimento desse tipo de neoplasia gástrica, visto que, se descoberta em estágios precoces, tem tratamento relativamente simples e com bom prognóstico.

Referências

1. NAKAMURA, S.; MATSUMOTO, T. Helicobacter pylori and gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: Recent progress in pathogenesis and management. *World J Gastroenterol*, v. 19, n. 45, Dezembro, 2013.
2. DANI, R.; PASSOS, M. C. F. Gastroenterologia essencial. 4ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.
3. ZULLO, A.; et al. Gastric MALT lymphoma: old and new insights. *Annals of Gastroenterology*, v. 27, n.1, p. 27-33, 2014.
4. ISOMOTO, H.; et al. Endoscopic findings of lymphomas of the stomach. *BMC Gastroenterology*, v. 174, n. 13, 2013. <<http://www.biomedcentral.com/1471-230X/13/174>>. Acesso em: 28/10/2017.
5. COSTA R. O.; et al. Linfoma não Hodgkin gástrico. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter*, v. 1, n. 32, p. 63-69, fev. 2010.
6. PARK, J. B. ; KOO, J. S. Helicobacter pylori infection in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *World J Gastroenterol*, v. 11, n. 20, 2014.
7. PEREIRA, M. I.; MEDEIROS, J. A. Role of Helicobacter pylori in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. *World J Gastroenterol*, v. 3, n. 21, p. 684-698, 2014.
8. AMIOT, A.; et al. Rituximab, alkylating agents or combination therapy for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: a monocentric non-randomised observational study. *Aliment Pharmacol Ther*, n. 39, p. 619–628, 2014.
9. YANG, H. J., et al. Management of Suspicious Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma in Gastric Biopsy Specimens Obtained during Screening Endoscopy. *J Korean Med Sci*, n. 31, p. 1075-1081, 2016.
10. LEE, C. M.; et al. Correlation of Endoscopic Findings of Gastric Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma with Recurrence after Complete Remission. *Clin Endosc*, n. 50, p.51-57, 2017