

Διαγνωστική προσπάθεια της λοίμωξης από Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (από την πλευρά του Παθολογοανατόμου)

Καλλιόπη Πετράκη

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*Hp*) συνδέεται με μείζονες γαστροδωδεκαδακτυλικές νόσους. Η έκβαση της νόσου επηρεάζεται όχι μόνο από το στέλεχος του *Hp* και την αλληλοεπίδρασή του με τον ξενιστή, αλλά και από γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Για να μελετήσει κανείς την ανάπτυξη και εξέλιξη της *Hp* γαστρίτιδας, είναι σκόπιμο να ανασκοπήσει τις ιστολογικές αλλοιώσεις που συνδέονται με τις διάφορες νοσολογικές καταστάσεις και να προσδιορίσει τον τρόπο που το *Hp* τις προκαλεί.

Η γαστρίτιδα που προσβάλλει κυρίως το άντρο έχει συνδυαστεί με το δωδεκαδακτυλικό έλκος, ενώ η διάχυτη ή παν-γαστρίτιδα είναι το σύνηθες εύρημα σε ασθενείς με γαστρικό έλκος. Όταν η διάχυτη γαστρίτιδα συνοδεύεται από πολυεστιακή ατροφία και εντερική μετάπλαση τότε υφίσταται αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης γαστρικού καρκινώματος. Τέλος η λεμφοζιδική γαστρίτιδα που αντιπροσωπεύει τον επίκτητο λεμφικό ιστό των βλεννογό-

νων (MALT) στο στόμαχο συσχετίζεται με το χαμηλής κακοηθείας Β-κυτταρικής προέλευσης λέμφωμα. Το σημείο έναρξης όλων αυτών των νοσολογικών οντοτήτων είναι η οξεία *Hp* γαστρίτιδα.

ΟΞΕΙΑ *Hp* ΓΑΣΤΡΙΤΙΔΑ

Το *Hp* μεταδίδεται δια της στοματικής οδού. Στην αρχική φάση της λοίμωξης μπορεί να προκληθεί οξεία γαστρίτιδα, η οποία γρήγορα μεταπίπτει σε χρόνια. Η φάση αυτή διαδράμει συνήθως ήπια ή ασυμπτωματικά και σπάνια λαμβάνονται βιοψίες. Τα βακτηρίδια διαπερνούν την κολλώδη στιβάδα της βλέννης και πολλαπλασιάζονται ευρισκόμενα εγγύτατα της επιφανείας των επιθηλιακών κυττάρων. Το επιθήλιο απαντά στη λοίμωξη με μείωση της εκκρινόμενης βλέννης, αποφολίδωση κυττάρων και συγκυτιακές αναγεννητικές αλλοιώσεις. Η βλάβη του επιθηλίου της επιφανείας μπορεί να οφείλεται στην έκκριση της VacA (Vacuolating Cytotoxin A), στην παραγωγή αμμωνίας και των παραγώγων της, στην ελευθέρωση ενδοτοξινών και στην καταστροφή της προστατευτικής στιβάδας της βλέννης.¹ Τα βακτηρίδια ελευθερώνουν χημειοτακτικές ουσίες, οι οποίες διαπερνούν το αλλοιωμένο επιθήλιο της επιφανείας και προκαλούν τη μετανάστευση των πολυμορφοπύρηνων λευκοκυττάρων στο χόριο και στο επιθήλιο.² Τα προϊόντα των βακτηριδίων ενεργοποιούν επίσης μαστοκύτταρα, των οποίων η αποκοκκίωση ελευθερώνει άλλους μεσολαβητές οξείας φλεγμονής. Οι τελευταίοι αυξάνουν τη διαπερατότητα των αγγείων, ενισχύουν την έκφραση των μορίων συγκόλλησης των λευκοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα και αυξάνουν τη μετανάστευση των πολυμορφοπύρηνων.³ Επίσης η άμεση επαφή των *Hp* με το γαστρικό επιθήλιο διεγείρει την παραγωγή μιας δραστηρικής χυμοκίνης, της ιντερλευκίνης-8, η παραγωγή της οποίας ενισχύεται από τον TNF-α (Tumor Necrosis Factor-α) και την IL-1 (Interleukin-1), που ελευθερώνονται από τα μακροφάγα ως απάντηση σε λιποπολυσακχαρίδιο του βακτηριδίου.^{2,4}

Κατά την οξεία φάση της *Hp* λοίμωξης η ιστολογική εικόνα του γαστρικού βλεννογόνου χαρακτηρίζεται από έντονη φλεγμονώδη διήθηση από ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα, που εισχωρούν στο επιθήλιο των αδενίων, των βοθρίων και της επιφανείας. Η διήθηση αυτή συνοδεύεται από οίδημα του χορίου, εκφυλιστικές επιθηλιακές αλλοιώσεις, διαβρώσεις, βλεννοπενία, μικροθηλωμάτωση, αποφολίδωση, υπερπλασία των βοθρίων και αναγεννητικές επιθηλιακές αλλοιώσεις. Το άντρο και το σώμα προσβάλλονται με την ίδια συχνότητα.⁵

Η οξεία φάση συνοδεύεται από εκσεσημασμένη υποκλωροδρία και έλλειψη έκκρισης ασκορβικού οξέος στο γαστρικό υγρό.⁵ Έχει προσδιοριστεί αιτιο-

λογική συσχέτιση μεταξύ οξείας γαστρίτιδας, υποκλωρουδρίας και *Hp* λοίμωξης.⁶ Η φάση της οξείας υποκλωρουδρίας διευκολύνει τον αποικισμό του βλεννογόνου από *Hp* και την εν συνεχεία εγκατάσταση χρόνιας διάχυτης γαστρίτιδας. Η αποκατάσταση της έκκρισης του οξέος καθιστά το βλεννογόνο του σώματος εχθρικό στα *Hp* με αποτέλεσμα την ανάπτυξη της χρόνιας γαστρίτιδας του άντρου. Σε μειοψηφία ασθενών επιμένει η υποκλωρουδρία με αποτέλεσμα παν-γαστρίτιδα ή επικρατούσα στο σώμα γαστρίτιδα. Μπορεί να παρέλθουν αρκετές εβδομάδες για να επανέλθει η παραγωγή του οξέος στα επίπεδα πριν από τη λοίμωξη, ενώ η έκκριση του ασκορβικού οξέος παραμένει χαμηλότερη του φυσιολογικού κατά τη διάρκεια της χρόνιας γαστρίτιδας.⁷ Ο μηχανισμός της προκαλούμενης υποκλωρουδρίας από την οξεία λοίμωξη δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί. Διάφορες ουσίες ενοχοποιούνται για την αναστολή της λειτουργίας των τοιχωματικών κυττάρων, οι οποίες είτε παράγονται από τα ίδια τα *Hp* είτε αφορούν σε τοπικώς παραγόμενες κυτταροτοξίνες, όπως είναι ο TNF- α και η IL-1.⁸

Σε μειοψηφία ασθενών και κυρίως σε παιδιά η οξεία φάση της *Hp* λοίμωξης μπορεί να υποστρέψει αυτόματα. Στην πλειοψηφία όμως των ασθενών η οξεία φάση της γαστρίτιδας είναι βραχεία και η αρχική φυσική ανοσολογική απάντηση του ξενιστή αποτυγχάνει να εξαλείψει τη λοίμωξη, η οποία μέσα στις επόμενες τρεις ή τέσσερις εβδομάδες μεταπίπτει σε χρόνια ενεργό γαστρίτιδα με βαθμιαία άθροιση χρόνιων φλεγμονωδών κυττάρων, τα οποία τελικά επικρατούν.⁵

Σπειροειδή βακτηρίδια διαφορετικά από τα *Hp* έχουν βρεθεί σε στομάχους ζώων και πρόσφατα τους δόθηκε η ονομασία *Helicobacter heilmannii*. Μεταδίδονται στον άνθρωπο από τα κατοικίδια ζώα, η συχνότητά τους στις Δυτικές χώρες κυμαίνεται μεταξύ 0,25 και 0,7%, ενώ η λοίμωξη συνήθως είναι ελαφρύτερη της *Hp* λοίμωξης.⁹

ΧΡΟΝΙΑ *Hp* ΓΑΣΤΡΙΤΙΔΑ

Η εμφάνιση των λεμφοκυττάρων και των πλασματοκυττάρων στο γαστρικό βλεννογόνο σηματοδοτεί την αύξηση της οξείας φλεγμονώδους απάντησης με την παραγωγή κυτοκινών και ειδικών έναντι του *Hp* αντισωμάτων. Η υπερπλασία των Β λεμφοκυττάρων με την επακόλουθη διαφοροποίηση προς πλασματοκύτταρα έχει ως αποτέλεσμα τη σύνθεση IgM αντισωμάτων, τα οποία ενισχύουν τη φλεγμονώδη αντίδραση. Όμως η έντονη αυτή απάντηση αποτυγχάνει να εξαλείψει τη λοίμωξη και η συνεχής παρουσία των *Hp* οδηγεί στην ανάπτυξη ενός δεύτερου σκέλους ανοσολογικής απάντησης με ειδικότερο σκοπό την πρόληψη των βλαπτικών επιδράσεων των ενδοαυλικών

παθογόνων μικροοργανισμών. Η ανοσολογική αυτή απάντηση δεύτερης γραμμής συνεπάγεται τη στρατολόγηση των διεγερμένων λεμφοκυττάρων σε λεμφοζίδια με την παραγωγή πλασματοκυττάρων, των οποίων η κύρια αποστολή είναι η σύνθεση IgA αντισωμάτων, προστατευτικών του βλεννογόνου. Το γεγονός ότι η ενισχυμένη αυτή ανοσολογική απάντηση αδυνατεί να εκριζώσει τα *Hp* στην πλειοψηφία των ατόμων σημαίνει ότι ο αντιγονικός ερεθισμός επιμένει και ότι ο σχηματισμός των λεμφοζιδίων αποτελεί σταθερό εύρημα της χρόνιας *Hp* γαστρίτιδας.

Η οξεία και χρόνια φλεγμονώδης απάντηση στο *Hp* θεωρούνται ότι κατευθύνονται από δύο είδη T-βοηθητικών (Th) κυττάρων, τα Th1 κύτταρα που προάγουν τη φλεγμονή και ενεργοποιώντας τα CD8+ T λεμφοκύτταρα οδηγούν σε σχηματισμό αυτοαντισωμάτων και πρόκληση επιθηλιακής βλάβης μέσω κυτταρικής ανοσίας και τα Th2 κύτταρα, τα οποία είναι υπεύθυνα για την εκκριτική ανοσολογική απάντηση. Αν και τα δύο αυτά σκέλη της ανοσολογικής απάντησης αλληλοσυσχετίζονται, στην *Hp* λοίμωξη η απάντηση κλίνει προς το Th1 σκέλος, αλλά η ισχύς της επηρεάζεται από το στέλεχος του *Hp* και από παράγοντες του ξενιστή. Η τυπική ιστολογική εικόνα της χρόνιας ενεργού γαστρίτιδας με το σχηματισμό των λεμφοζιδίων αντανακλά την επικάλυψη των δύο αυτών διαδικασιών. Στην *Hp* λοίμωξη στον άνθρωπο η ανομοιότητα αυτή μεταξύ των Th1 και Th2 απαντήσεων είναι περισσότερο εμφανής στα παιδιά, όπου επικρατούν τα λεμφοζίδια, προσδίδουν στο βλεννογόνο οζώδη διαμόρφωση ενώ η ενεργός πολυμορφοπυρηνική δραστηριότητα απουσιάζει ή είναι ελάχιστη. Γονοτυπικές διαφορές μεταξύ των *cagA+* (cytotoxin-associated gene A) και *vacA+* (vacuolating cytotoxin gene A) *Hp* στελεχών φαίνεται ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στον προσδιορισμό της φλεγμονώδους δραστηριότητας.^{10,11} Εξ άλλου ο σχηματισμός των λεμφοζιδίων φαίνεται ότι αποτελεί σταθερή απάντηση στο *Hp*, άσχετη από το μολυσματικό στέλεχος.¹²

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΓΑΣΤΡΙΤΙΔΑΣ (ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΜΕΝΟ SYDNEY SYSTEM ΣΤΟ HOUSTON)¹³

Η *Hp* λοίμωξη θεωρείται πλέον η κύρια αιτία της μη αυτοάνοσης χρόνιας γαστρίτιδας. Το 1990 στο SYDNEY της Αυστραλίας, στα πλαίσια του Παγκόσμιου Γαστρεντερολογικού Συνεδρίου, ομάδα εξειδικευμένων παθολογοανατόμων λαμβάνοντας υπόψη ενδοσκοπικά και ιστολογικά στοιχεία εκπόνησε νέο σύστημα ταξινόμησης και διαβάθμισης της χρόνιας γαστρίτιδας.¹⁴ Στο ιστολογικό σκέλος του συστήματος αυτού ο συνδυασμός των πληροφοριών ως προς την τοπογραφία, τη μορφολογία και την αιτιολογία στοχεύει στην

εκπόνηση αναπαραγώγιμων και χρήσιμων κλινικά διαγνώσεων. Τέσσερα χρόνια αργότερα, στο HOUSTON του Texas το 1994 επαναπροσδιορίστηκε η ορολογία της χρόνιας γαστρίτιδας και διευκρινίστηκαν ορισμένα προβλήματα του SYDNEY SYSTEM.¹³

Σε έναν ασθενή μπορεί να συνυπάρχουν περισσότεροι του ενός τύπου γαστρίτιδας, όταν ο γαστρικός βλεννογόνος εκτίθεται σε περισσότερους του ενός αιτιολογικούς παράγοντες (π.χ. *Hp* και παλινδρόμηση δωδεκαδακτυλικού περιεχομένου).

Η λήψη βιοψτικών τεμαχιδίων δύο από το βλεννογόνο του άντρου (2 και 3 εκ. από τον πυλωρό, το ένα από το περιφερικό έλασσον τόξο και το άλλο από το κεντρικό μείζον τόξο) και δύο από το σώμα (8 εκ. από την καρδιακή μοίρα, το ένα από το πρόσθιο και το άλλο από το οπίσθιο τοίχωμα) εξασφαλίζει τον προσδιορισμό της *Hp* λοίμωξης. Επιπρόσθετες βιοψίες πρέπει να λαμβάνονται από τη γωνία, όπου παρατηρείται ο μεγαλύτερος βαθμός ατροφίας και εντερικής μετάπλασης και από οποιαδήποτε μακροσκοπική βλάβη.

Ειδικές ιστοχημικές χρώσεις για την ανίχνευση του *Hp* είναι απαραίτητες σε περιπτώσεις που υπάρχει φλεγμονή στο γαστρικό βλεννογόνο και δεν αναγνωρίζονται τα *Hp* με την ιστοχημική χρώση ρουτίνας Hematoxylin-eosin.¹⁵ Τέτοιες είναι η τροποποιημένη Giemsa, χρώσεις αργύρου (Warthin Starry, Steiner), η τριπλή χρώση Steiner/Hematoxylin-eosin/Alcian blue, η τριπλή χρώση Carbon fuchsin/Alcian blue/Hematoxylin-eosin και άλλες. Η ανοσοϊστοχημική ανίχνευση έχει υψηλή ειδικότητα και ευαισθησία, είναι όμως ακριβή και ενδείκνυται μόνο για έρευνα. Τέλος η εφαρμογή PCR σε τεμαχίδια βιοψίας είναι ασφαλής τεχνική ανίχνευσης του *Hp*, που συνεχώς βελτιώνεται και έχουν αναπτυχθεί μέθοδοι με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα.

Διαβαθμιζόμενες μορφολογικές παράμετροι

Διαβαθμίζονται η πυκνότητα του φορτίου του *Hp*, η ενεργός δραστηριότητα, η χρόνια φλεγμονή, η ατροφία των αδενίων, η εντερική μετάπλαση και η επιθηλιακή δυσπλασία ως ήπιου, μέτριου και έντονου βαθμού. Ο προσδιορισμός της βαρύτητας των παραμέτρων αυτών γίνεται σε σχέση και με την τοπογραφική τους κατανομή στο στόμαχο και χρησιμεύει στη σύγκριση με επόμενες βιοψίες.

Πυκνότητα φορτίου Hp

Για θεραπευτικούς λόγους ενδιαφέρει μόνο η παρουσία του *Hp*. Η διαβαθμίστη της παρουσίας του αξιολογείται μόνο στις περιοχές που αυτό αποικίζει και δεν λαμβάνονται υπόψη περιοχές με εντερική μετάπλαση. Σε ήπιου

βαθμού παρουσία τα *Hp* είναι διάσπαρτα και καταλαμβάνουν λιγότερο από το 1/3 της βλεννογονικής επιφανείας. Σε έντονου βαθμού παρουσία παρατηρούνται μεγάλες αθροίσεις ή συνεχής στιβάδα *Hp* σε περισσότερη έκταση των 2/3 της επιφανείας, ενώ ενδιάμεσες καταστάσεις βαθμολογούνται ως μέτριου βαθμού. Πρέπει να γίνεται διάκριση μεταξύ της κάθαρσης των *Hp* και της εκρίζωσής τους. Η τελευταία μπορεί να πιστοποιηθεί τέσσερις εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας εκρίζωσης κατά την επανάληψη της βιοψίας.

Ενεργός δραστηριότητα

Ορίζεται ως η παρουσία ουδετερόφιλων πολυμορφοπύρηνων λευκοκυττάρων στο γαστρικό βλεννογόνο, στο έδαφος χρόνιας φλεγμονής. Ανευρίσκονται στο χόριο ή ενδοεπιθηλιακά στην περιοχή του ισθμού των βοθρίων και σε βαρύτερες περιπτώσεις εντός του αυλού με σχηματισμό αποστημάτων. Η ήπιου βαθμού ενεργός δραστηριότητα χαρακτηρίζεται από την παρουσία ουδετερόφιλων πολυμορφοπύρηνων στα βοθρία ή στο επιθήλιο της επιφανείας σε ποσοστό μικρότερο του 1/3, η μέτριου βαθμού σε ποσοστό 1/3-2/3 και η έντονου βαθμού σε ποσοστό μεγαλύτερο του 2/3. Η ουδετεροφιλική πολυμορφοπυρηνική διήθηση θεωρείται χαρακτηριστική της *Hp* λοίμωξης και ευαίσθητος δείκτης παρουσίας ή απουσίας των *Hp*, υποστρέφει τις πρώτες ημέρες μετά από την έναρξη της θεραπείας και συσχετίζεται με την έκταση της βλεννογονικής βλάβης και τη βαρύτητα της λοίμωξης.

Χρόνια φλεγμονή

Ο φυσιολογικός μη φλεγμαίνων γαστρικός βλεννογόνος μπορεί να περιέχει στο χόριο 2-5 λεμφοκύτταρα και μακροφάγα/HPF. Τα πλασματοκύτταρα ή απουσιάζουν ή είναι πολύ σπάνια. Στη χρόνια *Hp* γαστρίτιδα ως αποτέλεσμα της ανοσολογικής απάντησης εμφανίζονται CD4+ και CD8+ T λεμφοκύτταρα, B λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα και μικρός αριθμός ηωσινοφίλων λευκοκυττάρων και μαστοκυττάρων. Η αύξηση του αριθμού των ενδοεπιθηλιακών λεμφοκυττάρων σε >5/100 επιθηλιακούς πυρήνες αποτελεί επίσης στοιχείο χρόνιας φλεγμονής. Η διαβάθμιση της χρόνιας φλεγμονής στο χόριο εκτιμάται σε περιοχές μακριά από λεμφοζίδια. Η βαρύτητά της συσχετίζεται με το βαθμό του αποικισμού από *Hp*, που είναι εντονότερος στο άντρο. Ανεξαρτήτως πυκνότητας *Hp* η χρόνια φλεγμονή είναι εντονότερη στο άντρο και στην καρδιακή μοίρα, από ότι στον οξυντικό βλεννογόνο του σώματος.¹⁶ Μετά την εκρίζωση τα κύτταρα της χρόνιας φλεγμονής δεν εξαφανίζονται αμέσως και μπορεί να απαιτηθεί και ένα έτος για να επανέλθει ο βλεννογόνος στη φυσιολογική του κατάσταση.

Ατροφία των αδενίων

Ορίζεται ως η απώλεια του εξειδικευμένου γαστρικού αδενικού ιστού με ή χωρίς αντικατάσταση του από εντερική μετάπλαση. Θεωρείται το αποτέλεσμα παθολογικών διεργασιών που προκαλούν βαρεία βλεννογονική βλάβη. Πρόσφατα για την αντικειμενικότερη ιστολογική εκτίμηση του βαθμού της ατροφίας προτάθηκε η διαβάθμισή της σε έξι βαθμούς (grades).¹⁷ Στην ατροφία βαθμού 1 παρατηρείται εστιακή απώλεια λίγων γαστρικών αδενίων ή αντικατάσταση από εντερικού τύπου επιθήλιο, στην ατροφία βαθμού 2 μικρές περιοχές γαστρικών αδενίων εξαφανίζονται ή αντικαθίστανται από εντερικού τύπου επιθήλιο, στην ατροφία βαθμού 3 το 25% των γαστρικών αδενίων χάνεται ή αντικαθίσταται από εντερικού τύπου επιθήλιο, στην ατροφία βαθμού 4 αυτό συμβαίνει στο 25-50%, στην ατροφία βαθμού 5 σε ποσοστό >50% ενώ στην ατροφία βαθμού 6 παραμένουν ελάχιστες περιοχές γαστρικών αδενίων. Η ατροφία των αδενίων ως αποτέλεσμα είτε άμεσης επίδρασης των *Hp* είτε της φλεγμονώδους απάντησης του βλεννογόνου, συσχετίζεται αιτιοπαθογενετικά με την *Hp* λοίμωξη. Επιπλέον η ανοσολογική αντίδραση έναντι των *Hp* μπορεί να σηματοδοτεί και αυτοάνοσους μηχανισμούς της αδενικής καταστροφής.¹⁸ Η εξέλιξη της μη ατροφικής προς ατροφική γαστρίτιδα συσχετίζεται με τη διάρκεια της λοίμωξης και με τη βαρύτητα της φλεγμονής. Η συχνότητα των *Hp* που αναγνωρίζονται στο βιοπτικό υλικό μειώνεται με την αύξηση της αδενικής ατροφίας και ως εκ τούτου η απουσία *Hp* στον ατροφικό βλεννογόνο δεν αποκλείει τον ρόλο του *Hp* στην αιτιοπαθογένεια της γαστρίτιδας. Πιθανά αίτια του μη αποικισμού από *Hp* του ατροφικού βλεννογόνου μπορεί να είναι η απουσία ειδικών υποδοχέων προσκόλλησης των *Hp* στις θέσεις με εντερική μετάπλαση και το μη φιλικό περιβάλλον για τα *Hp* που δημιουργείται είτε από τις όξινες κυρίως θειούχες γλυκοπρωτεΐνες που παράγονται από το μεταπλασμένο επιθήλιο είτε από την υποκλωροδρία, την οφειλόμενη στην απώλεια των τοιχωματικών κυττάρων.¹⁹

Εντερική μετάπλαση (EM)

Ως εντερική μετάπλαση ορίζεται η εστιακή ή διάχυτη αντικατάσταση του επιθηλίου των γαστρικών βοθρίων και αδενίων από εντερικού τύπου επιθήλιο. Στην χρόνια *Hp* γαστρίτιδα η συχνότητα της EM αυξάνει αναλογικά με τη διάρκεια της λοίμωξης. Ως ήπια, μέτρια ή έντονη χαρακτηρίζεται η EM όταν αυτή καταλαμβάνει το 1/3, 1/3-2/3 ή >2/3 της έκτασης του βλεννογόνου που καταλαμβάνει αντίστοιχα. Πρόσφατα¹⁷ προτάθηκε η διαβάθμιση σε βαθμού 1, όπου η αντικατάσταση από εντερικό επιθήλιο συμβαίνει σε μια κρύπτη, σε βαθμού 2, όπου αυτό συμβαίνει εστιακά σε μια έως τέσσερις κρύπτες

σε μια από τις βιοψίες, σε βαθμού 3, όπου παρατηρούνται δύο εστίες, σε βαθμού 4, όπου παρατηρούνται πολλαπλές εστίες τουλάχιστον στη μια από τις βιοψίες, σε βαθμού 5, όπου σε ποσοστό >50% το γαστρικό επιθήλιο έχει διάχυτα αντικατασταθεί από εντερικό επιθήλιο και σε βαθμού 6, όπου μόνο λίγες μικρές εστίες γαστρικού επιθηλίου δεν έχουν αντικατασταθεί από εντερικό επιθήλιο. Από τους Ευρωπαίους Παθολογοανατόμους η EM χωρίστηκε σε EM τύπου παχέος εντέρου που παρατηρείται συχνά σε παρακείμενες θέσεις αδενοκαρκινωμάτων και σε τύπου λεπτού εντέρου.²⁰ Με βάση ιστοχημικές μελέτες των εκκρινόμενων πεπτικών ενζύμων Ιάπωνες ερευνητές ταξινόμησαν την EM σε πλήρη, όταν αντιπροσωπεύταν η πλήρης σειρά των ενζύμων του λεπτού εντέρου και σε ατελή όταν τα ένζυμα απουσίαζαν ή ήταν σπάνια.²¹ Τέλος με βάση τη μορφολογία των εκκρινόμενων βλεννών και την ιστοχημεία με τις χρώσεις AB/PAS και HID/AB έγινε η εξής ταξινόμηση:²²

EM τύπου I (πλήρης, τύπου λεπτού εντέρου): Φυσιολογική αρχιτεκτονική, επένδυση αδενίων από απορροφητικά εντεροκύτταρα με ψηκτροειδή παρυφή και από καλυκοειδή κύτταρα, τα οποία εκκρίνουν σιαλοβλέννες. Συχνά είναι τα κύτταρα Paneth.

EM τύπου II (ατελής): Ήπια διαταραχή της αρχιτεκτονικής, επένδυση αδενίων από καλυκοειδή κύτταρα που εκκρίνουν σιαλοβλέννες και ενίοτε θειοβλέννες και από κυλινδρικά κύτταρα σε διάφορα στάδια διαφοροποίησης, που εκκρίνουν ουδέτερες βλέννες ή μικρές ποσότητες σιαλοβλεννών. Σπάνια είναι τα κύτταρα Paneth.

EM τύπου III (ατελής, κολικού τύπου): Εντονότερες η διαταραχή της αρχιτεκτονικής, η απώλεια της διαφοροποίησης και η ατυπία σε σύγκριση με τον τύπο II. Τα κυλινδρικά κύτταρα εκκρίνουν κυρίως θειούχες βλέννες, ενώ τα καλυκοειδή περιέχουν σιαλοβλέννες ή θειούχες βλέννες. Τα κύτταρα Paneth συνήθως απουσιάζουν.

Παρατηρούνται επίσης ενδιάμεσοι ή μικτοί τύποι EM.

Στη *Hp* λοίμωξη η EM είναι συχνότερη στο άντρο από ότι στο σώμα και παρατηρείται συχνότερα σε ασθενείς με γαστρικό έλκος από ότι σε ασθενείς με δωδεκαδακτυλικό έλκος ή μη ελκωτική δυσπεψία.²³ Φαίνεται επίσης ότι υπάρχει συνέργια μεταξύ *Hp* και παλινδρομούντων χολικών οξέων. Αν και επικρατεί η υπόθεση ότι η EM είναι το αποτέλεσμα της έκθεσης του βλεννογόνου σε μεταλλαξιογόνους παράγοντες σε περιβάλλον υποχλωρυδρίας, είναι δυνατόν αυτή να αναπτύσσεται ως αναγεννητική απάντηση στο έδαφος βλεννογονικής βλάβης. Η EM τύπου I και II φαίνεται ότι αντιπροσωπεύει αναγεννητική-προσαρμοστική απάντηση στην *Hp* λοίμωξη ή στην έκθεση στη χολή, ενώ η EM τύπου III (που σχετίζεται με ατροφία και υποχλωρυδρία) προσαρμογή σε βακτηριακή υπερανάπτυξη.

Η τύπου III ΕΜ συσχετίζεται με την ανάπτυξη γαστρικού αδενοκαρκινώματος.²⁴

Επιθηλιακή δυσπλασία

Αποτελεί αναμφίβολη προδιηθητική νεοπλασματική αλλοίωση, που μορφολογικά χαρακτηρίζεται από κυτταρολογικές αλλοιώσεις και από αρχιτεκτονικές διαταραχές. Μπορεί να αναπτυχθεί σε επίπεδο βλεννογόνο ή ως πολυποδοειδής, επηρμένη βλάβη (αδένωμα). Διαβαθμίζεται σε χαμηλόβαθμη και σε υψηλόβαθμη.²⁵

Μη διαβαθμιζόμενες μορφολογικές παράμετροι

Εκφυλιστικές αλλοιώσεις του επιθηλίου της επιφανείας, διαβρώσεις, βλεννοπενία

Η στενή συσχέτιση μεταξύ των εκφυλιστικών αλλοιώσεων του επιθηλίου της επιφανείας και της άμεσης επαφής των *Ηρ* με την κυτταροπλασματική μεμβράνη αποτελεί ένδειξη άμεσης τοξικής επίδρασης των προϊόντων των βακτηριδίων επί των επιθηλιακών κυττάρων.

Υπερπλασία των γαστρικών βοθρίων

Συχνή σε όλες τις μορφές γαστρίτιδας, ως αντιρροπιστική απάντηση στην αυξημένη αποφολίδωση του επιθηλίου της επιφανείας. Συγκριτικά με την αντιδραστική (χημική) γαστρίτιδα η υπερπλασία των γαστρικών βοθρίων στην *Ηρ* γαστρίτιδα είναι ηπιότερη.

Λεμφοζίδια

Χαρακτηριστικό διαγνωστικό στοιχείο της *Ηρ* λοίμωξης. Η συχνότητα τους, όταν τα βιοπτικά δείγματα είναι επαρκή πλησιάζει το 100%. Η παρουσία τους συσχετίζεται με το βαθμό και τη δραστηριότητα της γαστρίτιδας. Η παρουσία τους σε γαστρικό βλεννογόνο χωρίς *Ηρ* σημαίνει είτε ότι πρόκειται για περίπτωση στην οποία η λοίμωξη έχει εκριζωθεί, είτε ότι πρόκειται για δειγματοληπτικό λάθος, είτε ότι τα *Ηρ* παραβλέφθηκαν.^{26,27}

Ψευδοπυλωρική μετάπλαση

Παγκρεατική μετάπλαση

Υπερπλασία ενδοκρινικών κυττάρων

Αιτιολογία της χρόνιας γαστρίτιδας

Το μείζον αίτιο είναι η *Hp* λοίμωξη. Εικόνα που μιμείται αυτοάνοση γαστρίτιδα στο βλεννογόνο του σώματος μπορεί να παρατηρηθεί σε προχωρημένα στάδια της *Hp* λοίμωξης σε βιοψίες από το σώμα με πολυεστιακή γαστρίτιδα.

Τοπογραφία της χρόνιας γαστρίτιδας

Οι περισσότεροι ασθενείς με *Hp* λοίμωξη αναπτύσσουν διάχυτη, σχετικά ήπια, χρόνια γαστρίτιδα που προσβάλλει και τις δύο μοίρες του γαστρικού βλεννογόνου, ελαφρώς εντονότερη στο άντρο. Στο βαθμό που δεν υπάρχουν ατροφία και ΕΜ ο τύπος αυτός δεν συσχετίζεται με νοσολογική οντότητα ενώ κατά κανόνα απουσιάζουν κλινικά συμπτώματα.

Η έκκριση του οξέος που διαφέρει από άτομο σε άτομο και η τοπική οξύτητα είναι παράγοντες που ρυθμίζουν την οικολογία και την πυκνότητα των *Hp*, ρυθμίζοντας έτσι την εξέλιξη της χρόνιας γαστρίτιδας σε τοπογραφικώς διαφορετικούς υποτύπους.

Μικρό ποσοστό προσβεβλημένων ασθενών παρουσιάζουν έντονη χρόνια φλεγμονή στο άντρο και ήπια στο σώμα. Οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν προδιάθεση ανάπτυξης δωδεκαδακτυλικού ή προπυλωρικού έλκους. Η θεραπεία με ομεπραζόλη μπορεί να προκαλέσει μετανάστευση των *Hp* από το άντρο στο σώμα με αποτέλεσμα τη μείωση της ενεργού δραστηριότητας της γαστρίτιδας του άντρου.

Ως επί το πλείστον η γαστρίτιδα σώματος χαρακτηρίζει την αυτοάνοση γαστρίτιδα, η οποία συνοδεύεται από διάχυτη αδενική ατροφία. Η χρόνια *Hp* γαστρίτιδα με επικράτηση στο σώμα και με φαινότυπο μεγαλοβλαστικής αναιμίας ως αποτέλεσμα μακροχρόνιας λοίμωξης είναι σπάνια (1-2%).

Η ατροφία με τη συνοδό ΕΜ μπορεί να είναι διάχυτη ή πολυεστιακή. Η πολυεστιακή ατροφική γαστρίτιδα συσχετίζεται με γαστρικό έλκος και γαστρικό καρκίνωμα και κατά το πλείστον αιτιοπαθογενετικά με την *Hp* λοίμωξη. Σπάνια μπορεί να είναι το αποτέλεσμα παλινδρόμησης, λήψης ΜΣΑΦ ή ερεθιστικών ουσιών που δρουν ανεξάρτητα ή συνεργούν με το *Hp*.

Η παρουσία οξέων και χρόνιων φλεγμονωδών κυττάρων που περιορίζονται στην καρδιακή μοίρα του στομάχου καλείται καρδίτιδα. Σε πρόσφατη βιβλιογραφία υπάρχει σημαντική αμφισβήτηση σε ότι αφορά την αιτιολογία της καρδίτιδας, κατά πόσο δηλαδή αυτή οφείλεται σε γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση ή σε *Hp* λοίμωξη.²⁸ Έχει δειχθεί ότι η *Hp* λοίμωξη μπορεί να προσβάλλει και την καρδιά του στομάχου σε ποσοστό >95% των ασθενών.²⁹ Σε πρόσφατη μελέτη βρέθηκε ότι η ενεργός δραστηριότητα και η χρόνια

φλεγμονή στον καρδιακού τύπου βλεννογόνο βελτιώθηκαν σημαντικά μετά από επιτυχή εκρίζωση του *Hp*, σε σύγκριση με περιπτώσεις με ανθεκτική φλεγμονή.³⁰ Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι το *Hp* στην ομάδα αυτή των ασθενών αποτελεί τον αιτιολογικό παράγοντα της καρδίτιδας.

ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΚΑΙ ΠΕΠΤΙΚΟ ΕΛΚΟΣ

Τα περισσότερα άτομα με *Hp* γαστρίτιδα παρουσιάζουν διάχυτη χρόνια φλεγμονή, που προσβάλλει τόσο το άντρο όσο και το σώμα αλλά είναι εντονότερη στο πρώτο. Όμως σε μικρό αριθμό ασθενών παρατηρείται έντονη γαστρίτιδα στο άντρο με πολύ μικρή φλεγμονή στο σώμα (antral-predominant chronic gastritis). Αυτά τα άτομα παρουσιάζουν προδιάθεση ανάπτυξης δωδεκαδακτυλικού έλκους.³¹ Η τοπική παραγωγή οξέος προσδιορίζει την πυκνότητα και τη μολυσματικότητα του *Hp* φορτίου και έτσι τη βαρύτητα της φλεγμονής. Ο εκκρίνων οξύ βλεννογόνος είναι σχετικά ανθεκτικός στη βακτηριακή λοίμωξη ενώ το άντρο αποτελεί την προτιμητέα θέση εγκατάστασης των *Hp*. Σε ασθενείς με δωδεκαδακτυλικό έλκος αν και παρατηρούνται μικροοργανισμοί στο βλεννογόνο του σώματος, αυτοί παρατηρούνται σε μικρότερο βαθμό από ότι στο άντρο.³² Όσο υψηλότερη είναι η έκκριση του οξέος τόσο περισσότερο η λοίμωξη και η φλεγμονή θα εντοπίζονται στο άντρο. Εάν μειωθεί η έκκριση του οξέος (π.χ. με υψηλή γαστρεκτομή ή με αναστολείς της αντλίας πρωτονίου) τότε η φλεγμονή επεκτείνεται από το άντρο προς το σώμα ή προκαλείται έξαρση της *Hp* γαστρίτιδας του σώματος.³³ Με εξαίρεση την αυξημένη μάζα των τοιχωματικών κυττάρων στις περιπτώσεις με δωδεκαδακτυλικό έλκος όλες οι διαταραχές της γαστρικής φυσιολογίας αποδείχθηκε ότι είναι αναστρέψιμα φαινόμενα που σχετίζονται με την *Hp* λοίμωξη παρά με την ελκωτική νόσο.

Η πλειοψηφία των ασθενών με δωδεκαδακτυλικό έλκος είναι μολυσμένοι με CagA+ *Hp* στελέχη, που εκφράζουν την CagA πρωτεΐνη και τα οποία λόγω της μεγαλύτερης τάσης να προκαλούν ατροφία συνδέονται στενότερα με το γαστρικό καρκίνωμα από ότι τα CagA- στελέχη.³⁴ Αυτό είναι κάπως παράδοξο αφού είναι γνωστό ότι το δωδεκαδακτυλικό έλκος προστατεύει από το γαστρικό καρκίνωμα. Παράγοντες του ξενιστή που προσδιορίζουν τη μειωμένη φλεγμονή στο βλεννογόνο του σώματος, κυρίως η υψηλή έκκριση οξέος, θα πρέπει να είναι σημαντικότεροι από ότι τα στελέχη για την πρόκληση δωδεκαδακτυλικού έλκους και την προστασία των ασθενών από την ατροφία του σώματος και τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκινώματος. Η μεγαλύτερη ικανότητα έκκρισης οξέος στους ασθενείς με δωδεκαδακτυλικό έλκος μπορεί να υπογραμμίζεται από γενετικούς παράγοντες καθώς είναι γνωστό

ότι αυτό αναπτύσσεται στον ένα από τους έξι μολυσμένους ασθενείς. Ο TNF- α απορρυθμιζόμενος στην *Hp* γαστρίτιδα διεγείρει την έκκριση γαστρίνης από τα G κύτταρα, γεγονός που συμβάλλει στη δημιουργία του δωδεκαδακτυλικού έλκους.³⁵

Στη χρόνια πεπτική δωδεκαδακτυλίτιδα παρατηρείται αύξηση των χρόνιων φλεγμονωδών κυττάρων του χορίου, που ως επί το πλείστον συνοδεύονται από την παρουσία γαστρικού τύπου βλεννοεκκριτικών κυττάρων στο επιθήλιο της επιφανείας του εγγύς δωδεκαδακτύλου (γαστρική μετάπλαση). Ως απάντηση στη βλάβη που προκαλεί η αυξημένη ποσότητα οξέος που εισέρχεται στην πρώτη μοίρα του δωδεκαδάκτυλου η γαστρική μετάπλαση συνήθως περιορίζεται στο βολβό και σπανιότερα επεκτείνεται στη δεύτερη μοίρα. Η χρόνια ενεργός δωδεκαδακτυλίτιδα συσχετίζεται με την έκταση της γαστρικής μετάπλασης και την παρουσία *Hp* γαστρίτιδας και είναι άκρως σπάνια όταν αυτές απουσιάζουν.³⁶ Ασθενείς με *Hp* λοίμωξη παρουσιάζουν βαρύτερη γαστρίτιδα όταν συνυπάρχει φλεγμονή στο δωδεκαδάκτυλο.³⁷ Η γαστρική μετάπλαση, ως αποτέλεσμα όπως ήδη αναφέρθηκε της επίδρασης του οξέος, προάγει την επέκταση της *Hp* λοίμωξης από το στόμαχο στο δωδεκαδάκτυλο με αποικισμό του γαστρικού τύπου επιθηλίου από τα *Hp* και ανάπτυξη χρόνιας ενεργού φλεγμονής. Η τελευταία καθιστά το δωδεκαδακτυλικό βλεννογόνο περισσότερο ευπαθή στη βλαπτική δράση του οξέος και σε διαβρώσεις με αποτέλεσμα την επέκταση της γαστρικής μετάπλασης κατά τη φάση της αντικατάστασης του κατεστραμμένου επιθηλίου και ως εκ τούτου την επέκταση της φλεγμονής.

Αντιστρόφως άτομα με χαμηλή έκκριση οξέος τη στιγμή της λοίμωξης θα αναπτύξουν διάχυτη γαστρίτιδα ή επικρατούσα στο σώμα (corpus-predominant) γαστρίτιδα. Η παρουσία φλεγμονής στο βλεννογόνο του σώματος καθιστά τα τοιχωματικά κύτταρα λιγότερο ευαίσθητα στη γαστρίνη, ώστε ακόμη και αν αυτά τα άτομα έχουν αυξημένα επίπεδα ορού γαστρίνης, λόγω της φλεγμονής στο άντρο, η έκκριση του οξέος παραμένει φυσιολογική ή χαμηλή.³⁸ Με το χρόνο η φλεγμονή του σώματος οδηγεί σε ατροφία του οξυντικού βλεννογόνου και περαιτέρω μείωση της έκκρισης του οξέος. Οι ασθενείς αυτοί είναι άκρως απίθανο να αναπτύξουν δωδεκαδακτυλικό έλκος, πολλοί δε από αυτούς διαγιγνώσκονται τυχαία κατά τη διερεύνηση δυσπεπτικών ενοχλημάτων. Αργότερα οι ασθενείς αυτοί με διάχυτη γαστρίτιδα και πολυεστιακή ατροφία παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης γαστρικού έλκους και γαστρικού καρκινώματος. Ανάπτυξη γαστρικού έλκους μπορεί να προκληθεί επί μακροχρόνιας *Hp* λοίμωξης, πιθανόν λόγω της αυξημένης κυτταρικής αποφολίδωσης, του αυξημένου κυτταρικού πολλαπλασιασμού και της μειωμένης έκκρισης βλέννης και διττανθρακικών. Συχνότερη ελκογόνος δράση διαπι-

στάθηκε στους κυτταροτοξικούς γονότυπους, που χαρακτηρίζονται από την παρουσία των s1 και m1 αλληλίων της VacA και της CagA.³⁹ Τα γαστρικά έλκη αναπτύσσονται συχνότερα στο έλασσον τόξο, στη συμβολή σώματος-άντρου, όπου παρατηρείται και η μεγαλύτερη συχνότητα και βαρύτητα ατροφίας και ΕΜ. Το ρόλο κλειδί στην παθογένεση των γαστρικών ελκών δείχνουν οι μελέτες των θεραπευτικών αποτελεσμάτων, όπου φαίνεται ότι η αντι-*Hp* θεραπεία προκαλεί την επούλωση των ελκών και προστατεύει από υποτροπές.⁴⁰

ΥΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΟΙ ΠΟΛΥΠΟΔΕΣ, ΥΠΕΡΤΡΟΦΙΚΗ ΓΑΣΤΡΟΠΑΘΕΙΑ ΚΑΙ *Hp*

Οι υπερπλαστικοί πολύποδες του στομάχου έχουν συσχετιστεί αιτιοπαθογενετικά με επιμένουσα *Hp* λοίμωξη και χρόνια ενεργό γαστρίτιδα.⁴¹ Η υπερτροφική γαστροπάθεια αναφέρεται σε μερικές μελέτες ως μορφή *Hp* γαστρίτιδας, ενώ έχουν ανακοινωθεί περιπτώσεις νόσου Menetrier, η οποία υπέστρεψε μετά από χορήγηση θεραπείας εκρίζωσης.⁴²

ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΓΑΣΤΡΙΤΙΔΑ

Παρατηρείται περίπου στο 4,1% των *Hp* γαστρίτιδων. Υπάρχουν ενδείξεις συσχέτισης με την *Hp* λοίμωξη.⁴³

ΧΡΟΝΙΑ *Hp* ΓΑΣΤΡΙΤΙΔΑ, ΑΤΡΟΦΙΑ ΚΑΙ ΓΑΣΤΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ

Η *Hp* λοίμωξη φαίνεται ότι ενοχοποιείται για την ανάπτυξη διαφοροποιημένων αλλά και αδιαφοροποίητων καρκινωμάτων.⁴⁴

Η ατροφία αποτελεί την υποκείμενη παθολογική αλλοίωση αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης γαστρικού καρκινώματος σε άτομα με χρόνια γαστρίτιδα.⁴⁵ Η αιτιοπαθογενετική συσχέτιση της *Hp* λοίμωξης με το γαστρικό καρκίνωμα διαφέρει μεταξύ των διαφόρων πληθυσμών. Ως γνωστό το δωδεκαδακτυλικό έλκος, που αιτιολογικά συσχετίζεται με το *Hp*, συνδυάζεται με μη ατροφική διάχυτη γαστρίτιδα του άντρου, η οποία δεν αποτελεί προκαρκινωμάτωση αλλοίωση.⁴⁶ Δεν είναι σαφείς οι παράγοντες που συνδέουν την *Hp* λοίμωξη με τη γένεση της πολυεστιακής ατροφικής γαστρίτιδας σε μερικούς μόνο πληθυσμούς ή άτομα.⁴⁷ Η ατροφία σηματοδοτεί την είσοδο στη διαδικασία της καρκινογένεσης, η οποία περνάει από τα στάδια: ατροφική γαστρίτιδα→εντερική μετάπλαση τύπου λεπτού εντέρου→εντερική μετάπλαση τύπου παχέος εντέρου→επιθηλιακή δυσπλασία→γαστρικό καρκίνωμα. Η τοπογραφική κατανομή της ατροφίας διαφέρει. Στην πολυεστιακή ατροφική γαστρίτιδα, η οποία ανευρίσκεται στους περισσότερους ασθενείς με γαστρικό καρκίνωμα, η ατροφία πρωτοεμφανίζεται στην περιοχή της γωνίας και με την

πάροδο της ηλικίας επεκτείνεται προς τη συμβολή άντρου-σώματος και προς το έλασσον τόξο.

Εάν η *Hp* λοίμωξη θεωρηθεί το αρχικό σημείο μιας αλληλουχίας αλλοιώσεων που τελικά οδηγούν στο καρκίνωμα, τότε ο ρόλος του *Hp* στην παθογένεση της ατροφίας των γαστρικών αδενίων είναι αδιαμφισβήτητος. Η ατροφία μπορεί να οφείλεται σε άμεση επίδραση των *Hp* ή να προκύπτει από τις έμμεσες συνέπειες της αντίδρασης του ξενιστή. Η πρόκληση άμεσης βλάβης των επιθηλιακών κυττάρων από τα προϊόντα των βακτηριδίων (κυτταροτοξίνες, αμμωνία, φωσφολιπάσες κ.λπ.) σε ότι αφορά το επιθήλιο της επιφανείας είναι πολύ πιθανή, αλλά φαίνεται λιγότερο εφικτή για το αδενικό επιθήλιο.⁴⁸ Με δεδομένο ότι τα αδένια που παράγουν οξύ δεν αποικίζονται από *Hp* είναι απίθανο η ατροφία των αδενίων του βλεννογόνου του σώματος να προκαλείται από άμεση βλαπτική επίδραση των *Hp*. Πιθανότερος είναι ο ρόλος των συνεπειών της αντίδρασης του ξενιστή. Ο βαθμός της ατροφίας και η φύση της απάντησης του ξενιστή μπορεί να επηρεάζονται από το είδος του στελέχους του *Hp*. Ιστολογικές μελέτες έδειξαν εντονότερη ενεργό δραστηριότητα και εντονότερη ατροφία σε ασθενείς μολυσμένους με CagA+ στελέχη.¹⁰ Επίσης σε επιδημιολογικές μελέτες φάνηκε ότι η συχνότητα της ατροφικής γαστρίτιδας αντανακλά τις διαφορές στο προφίλ της δραστηριότητας της *Hp* κυτταροτοξίνης.⁴⁹ Η αυξημένη ενεργός δραστηριότητα μπορεί αιτιολογικά να συνδεθεί με την ατροφία μέσω σχηματισμού και έκλυσης από τα πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα και τα μακροφάγα νιτρικού οξειδίου και άλλων ελευθέρων ριζών οξυγόνου που αθροίζονται μέσα στο βλεννογόνο και μπορεί να προκαλέσουν βλάβη στα μόρια του DNA.⁵⁰ Εξ άλλου η Th1-απάντηση περιλαμβάνει σχηματισμό αυτοαντισωμάτων και μέσω κυτταρικής ανοσίας προκαλούμενη επιθηλιακή βλάβη. Πρόσφατα δείχθηκε ότι η ομοιότητα ως προς τα αντιγόνα της ομάδας αίματος Lewis μεταξύ των *Hp* και των γαστρικών επιθηλιακών κυττάρων μπορεί να οδηγήσει στην παραγωγή αυτοαντισωμάτων, τα οποία συνδεδεμένα με τα αδενικά κύτταρα μπορεί να διευκολύνουν την καταστροφή τους.⁵¹ Η *in vivo* σημασία της μέσω των αντισωμάτων βλάβης του αδενικού επιθηλίου δεν είναι προς το παρόν σαφής και είναι πιθανόν αντιδράσεις προκαλούμενες μέσω κυτταρικής ανοσίας να είναι σημαντικότερες. Πειραματικές μελέτες σε ζώα έχουν δείξει τη δυνατότητα αντιδράσεων κυτταρικής ανοσίας να προκαλούν ατροφία των αδενίων του βλεννογόνου του σώματος.⁵² Φαίνεται ότι ο συνδεδετικός κρίκος μεταξύ *Hp* και ατροφίας μπορεί να είναι έμμεσος, αλλάζοντας την ικανότητα του ξενιστή να αυξάνει αυτοάνοσες απαντήσεις. Η ατροφία μπορεί να επιταχυνθεί από ενδογενείς ερεθιστικούς παράγοντες όπως είναι η παλινδρομούσα χολή και διαιτητικοί παράγοντες όπως η αυξημένη λήψη άλατος και να επιβραδυνθεί από αντιοξειδωτικούς παράγοντες όπως είναι το ασκορβικό οξύ.

Στο βαθμό που η ατροφία και ιδίως η πολυεστιακή ατροφία των αδενίων του βλεννογόνου του σώματος έχει συνδεθεί παθογενετικά με την *Hp* λοίμωξη η συσχέτιση μεταξύ της τελευταίας και του γαστρικού καρκινώματος φαίνεται αξιόπιστη. Η υπάρχουσα υποχλωρυδρία και η επακόλουθη βακτηριακή ανάπτυξη ευνοεί το σχηματισμό ενδοαυλικών N-νιτροζοενώσεων.⁵³ Η σχετικά μειωμένη περιεκτικότητα σε ασκορβικό οξύ του γαστρικού υγρού ευνοεί την παραμονή βλαπτικών οξειδωτικών και δυνητικώς καρκινογόνων παραγόντων.

Όμως εξ ίσου σημαντικός είναι ο ρόλος της *Hp* λοίμωξης στην καρκινογένεση μέσω του αυξημένου κυτταρικού πολλαπλασιασμού.⁵⁴⁻⁵⁶ Ο αυξημένος κυτταρικός πολλαπλασιασμός, εντείνοντας τους επανορθωτικούς μηχανισμούς του DNA, μπορεί να αποτελέσει αιτία υψηλού ποσοστού αυτομάτων μεταλλάξεων που ενσωματώνονται στον κυτταρικό κύκλο, να προάγει τη δυνητική καρκινογόνο δράση κάθε παράγοντα του περιβάλλοντος που μπορεί να προκαλέσει μεταλλάξεις και να οδηγήσει σε διαιώνιση των μιτώσεων μέσω της κυτταρικής διαίρεσης.⁵⁷ Με τον τρόπο αυτό η προκαλούμενη αυτή υπερπλασία από τα *Hp* σε συνδυασμό με κληρονομηθείσες γενετικές ανωμαλίες οδηγούν στην ανάπτυξη διάχυτων γαστρικών καρκινωμάτων, ενώ όταν συνδυάζεται με ατροφία και τα επακόλουθά της συνδέεται αιτιολογικά με εντερικού τύπου γαστρικό καρκίνωμα.⁵⁸

Επίσης η αυξημένη απόπτωση που παρατηρείται στην *Hp* λοίμωξη θα μπορούσε να αποτελέσει ερέθισμα για αντιρροπιστική υπερπλασία και δυνητικώς προνεοπλασματική αλλοίωση.⁵⁹ Σε πρόσφατες ερευνητικές μελέτες βρέθηκε ότι τα CagA+ και VacA s1 στελέχη του *Hp* προκαλούν αυξημένο πολλαπλασιασμό των επιθηλίων του γαστρικού βλεννογόνου, ο οποίος όμως δεν συνοδεύεται από παράλληλη αντίστοιχη αύξηση της απόπτωσης, γεγονός που μπορεί να εξηγήσει τον αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης γαστρικού καρκινώματος.^{60,61}

***Hp*, MALT ΚΑΙ MALT ΛΕΜΦΩΜΑ ΣΤΟΜΑΧΟΥ**

Τα MALT λεμφώματα μιμούνται τα ιστολογικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά του βασικού B-κυτταρικού στοιχείου του MALT (λεμφικού ιστού των βλεννογόνων), δηλαδή της παύερειας πλάκας.⁶² Τα λεμφώματα αυτά ταξινομούνται πλέον ως εξωλεμφαδενικά μη-Hodgkin λεμφώματα από B-κύτταρα της περιφερικής (οριακής) ζώνης τύπου MALT (marginal zone B-cell lymphomas of MALT-type) και σαν οντότητα αποτελούν το τρίτο κατά σειρά συχνότητας Non-Hodgkin λέμφωμα.

Το γεγονός ότι ο στόμαχος είναι η συχνότερη εντόπιση MALT λεμφώματος⁶³ είναι παράδοξο, αφού είναι γνωστό ότι ο φυσιολογικός γαστρικός βλεννογόνος, σε αντίθεση με τον εντερικό βλεννογόνο, στερείται οργανωμένου

λεμφικού ιστού. Έχει αποδειχθεί πλέον ότι η *Hp* λοίμωξη οδηγεί στην εμφάνιση επίκτητου λεμφικού ιστού στο γαστρικό βλεννογόνο. Η φλεγμονή που αναπτύσσεται στο γαστρικό βλεννογόνο είναι αποτέλεσμα αδυναμίας του ξενιστή να απομακρύνει το *Hp*. Ο παθογενετικός μηχανισμός είναι άγνωστος. Ο επίκτητος αυτός λεμφικός ιστός, που παρουσιάζει χαρακτηριστικά MALT με παθολογικό στοιχείο τα λεμφοζίδια,⁶⁴ αναπτύσσεται ως ανοσιακή απάντηση στον επιμένοντα αντιγονικό ερεθισμό του *Hp* (παρατεινόμενη αντιδραστική λεμφοζιδιακή υπερπλασία). Στο έδαφος της λεμφοκυτταρικής αυτής υπερπλασίας μπορεί να αναπτυχθεί ένας παθολογικός κλώνος, ο οποίος θα αντικαταστήσει τον υπόλοιπο λεμφοκυτταρικό πληθυσμό. Η συχνότητα του *Hp* σε γαστρικούς βλεννογόνους με MALT λεμφώματα ανέρχεται περίπου στο 90%,^{64,65} ενώ η συχνότητα μειώνεται καθώς η χρόνια γαστρίτιδα εξελίσσεται προς λέμφωμα.⁶⁶ Φαίνεται ότι ο μικροοργανισμός παρέχει τουλάχιστον το αρχικό ερέθισμα για την ανάπτυξη MALT λεμφώματος, ενώ παράλληλα και άλλοι γενετικοί μηχανισμοί συμμετέχουν στην τελική διαδικασία. Ο μηχανισμός μέσω του οποίου το *Hp* συμμετέχει στην έκπτυξη ενός κλωνικού πληθυσμού δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Θεωρείται το αποτέλεσμα ειδικής ενεργοποίησης αντιδραστικών T λεμφοκυττάρων και κυτοκινών από το *Hp*. In vitro μελέτες έδειξαν τη διέγερση των λεμφωματωδών B κυττάρων από τα ενεργοποιημένα T λεμφοκύτταρα, χωρίς να έχει διευκρινιστεί κατά πόσο η διέγερση αυτή προϋποθέτει τη συνεχή παρουσία του *Hp* ως αντιγονικού ερεθίσματος ή σχετίζεται με έμμεσο αυτοάνοσο μηχανισμό.^{67,68} Νεότερα δεδομένα απέδειξαν ότι τα λεμφωματώδη B κύτταρα εμφανίζουν συχνά ειδικότητα αντισώματος έναντι αυτοαντιγόνων και για να πολλαπλασιασθούν χρειάζονται βοήθεια από τα T λεμφοκύτταρα του όγκου, που περιλαμβάνει αλληλεπιδράσεις με το CD40 και τον CD40 σύνδεσμο. Η ανοσολογική αυτή καθοδήγηση από τα T λεμφοκύτταρα εξηγεί τουλάχιστον εν μέρει την ιδιότητα των χαμηλής κακοήθειας MALT λεμφωμάτων να παραμένουν εντοπισμένα και να υποστρέφουν μετά από τη θεραπεία εκρίζωσης.^{69,70} Στα χαμηλής κακοήθειας MALT λεμφώματα που έχουν εξαπλωθεί πέραν του στομάχου θα πρέπει να έχει συμβεί κάποιο επιπλέον μοριακό γεγονός με αποτέλεσμα τη δυνατότητα να αναπτύσσονται χωρίς να απαιτείται βοήθεια από τα ειδικά για το *Hp* ενεργοποιημένα T λεμφοκύτταρα.

Τα στελέχη του *Hp* που εκφράζουν την πρωτεΐνη CagA (cytotoxin-associated gene A) φαίνεται ότι είναι περισσότερο επιθετικά και προκαλούν εντονότερη γαστρίτιδα ή πεπτικά έλκη, ενώ έχουν ενοχοποιηθεί και για την ανάπτυξη γαστρικού αδενοκαρκινώματος. Η εύρεση αντι-CagA αντισωμάτων σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις με MALT λεμφώματα σε υψηλότερο ποσοστό από ότι στην ενεργό γαστρίτιδα οδήγησε στην υπόθεση ότι τα CagA+ *Hp* στελέχη

μπορεί να ενοχοποιούνται για τη λεμφωματογένεση.⁷¹ Σε άλλη μελέτη βρέθηκε σημαντικά αυξημένη συχνότητα CagA+ *Hp* λοιμώξεων σε υψηλής κακοηθείας από ότι σε χαμηλής κακοηθείας λεμφώματα ή γαστρίτιδες, υποδηλώνοντας πιθανό ρόλο στη μετάπτωση προς υψηλής κακοηθείας λέμφωμα.⁷² Έτσι ο παθογενετικός ρόλος της πρωτεΐνης CagA παραμένει αβέβαιος, όπως και διαφόρων άλλων πρωτεϊνών του *Hp* ή του ξενιστή.⁷³

Η ιστολογία των χαμηλής κακοηθείας MALT λεμφωμάτων του στομάχου μιμείται τη δομή του φυσιολογικού λεμφικού ιστού των βλεννογόνων και χαρακτηρίζεται από την παρουσία αντιδραστικών λεμφοζιδίων, λεμφωματοδών κυττάρων και λεμφοεπιθηλιακής αλλοίωσης. Τα λεμφωματοδή κύτταρα περιβάλλουν τα αντιδραστικά λεμφοζίδια στην περιοχή που αντιστοιχεί στην περιφερική ζώνη της παύερας πλάκας, διηθούν διάχυτα το χόριο και αποικίζουν τα λεμφοζίδια.⁷⁴ Τα νεοπλασματικά αυτά λεμφοκύτταρα είναι μικρού ή μέτριου μεγέθους, ομοιάζουν με τα κεντροκύτταρα των βλαστικών κέντρων (κεντροκυτταροειδή λεμφοκύτταρα), ή παρουσιάζουν χαρακτηριστικά μικρών λεμφοκυττάρων και μονοκυτταροειδών Β κυττάρων. Παρατηρούνται διάσπαρτες βλαστικές μορφές σε ποσοστό που δεν υπερβαίνει το 5% του συνόλου των λεμφωματοδών κυττάρων. Χαρακτηριστική και διαγνωστική είναι η παρουσία των λεμφοεπιθηλιακών αλλοιώσεων, όπου τα αδένια διηθούνται από λεμφωματοδή κύτταρα.⁷⁵ Μερικά ιστολογικά χαρακτηριστικά, όπως οι διάσπαρτες βλαστικές μορφές, η πλασματοκυτταρική διαφοροποίηση και ο αποικισμός των λεμφοζιδίων από νεοπλασματικό Β-κυτταρικό πληθυσμό, αποτελούν ένδειξη ότι τα κύτταρα του χαμηλής κακοηθείας γαστρικού MALT λεμφώματος λαμβάνουν μέρος σε ανοσολογική απάντηση. Υπάρχει ένα συνεχές φάσμα αλλοιώσεων κατά την μετάπτωση από την *Hp* γαστρίτιδα στο χαμηλής κακοηθείας MALT λέμφωμα και ενώ η διάγνωση στις γαστρικές βιοψίες συνήθως είναι ευχερής, μερικές φορές αρχόμενα ή ενδιάμεσα στάδια μπορεί να συγχέονται με *Hp* λεμφοζιδιακή γαστρίτιδα. Για το λόγο αυτό από εξειδικευμένους παθολογοανατόμους προσδιορίστηκαν ελάχιστα ιστολογικά κριτήρια.⁷⁶

Η διαβάθμιση της κακοηθείας του MALT λεμφώματος στις γαστρικές βιοψίες δημιουργεί συχνά προβλήματα. Σε διάχυτα Β-κυτταρικά λεμφώματα από μεγάλα κύτταρα μπορεί να προσδιοριστεί σε μικρό ποσοστό στοιχείο χαμηλής κακοηθείας MALT λεμφώματος και αντιστρόφως σε χαμηλής κακοηθείας MALT λεμφώματα μπορεί να παρατηρηθούν στοιχεία λεμφώματος υψηλής κακοηθείας, γεγονός που υποδηλώνει τη δυνατότητα μετάπτωσης.⁷⁵ Η μετάπτωση σε υψηλής κακοηθείας χαρακτηρίζεται από αυξημένο αριθμό βλαστικών μορφών (>5-10%).⁶² Έχει προταθεί η διάκριση στις εξής τέσσερις ομάδες:⁷⁷

- α. αμιγή χαμηλής κακοηθείας MALT λεμφώματα, στα οποία παρατηρείται

άθροιση βλαστικών μορφών σε ποσοστό <5% των λεμφωματωδών κυττάρων χωρίς την παρουσία διάχυτης ανάπτυξης βλαστών, β. χαμηλής κακοηθείας MALT λεμφώματα με στοιχείο υψηλής κακοηθείας, στα οποία μπορεί να βρεθεί άθροιση βλαστικών κύτταρων αποτελούμενη από 5-10 κύτταρα (και μερικές φορές μονήρεις μεγάλες αθροίσεις) και με διάχυτη ανάπτυξη βλαστικών κυττάρων σε ποσοστό <10% των νεοπλασματικών κυττάρων, γ. υψηλής κακοηθείας MALT λέμφωμα με στοιχείο χαμηλής κακοηθείας αποτελούμενο από μεγάλες αθροίσεις από >20 κύτταρα ή επίσης από διάχυτο βλαστικό στοιχείο σε ποσοστό >10%, με σποραδικές παραμένουσες λεμφοεπιθηλιακές αλλοιώσεις και δ. υψηλής κακοηθείας λέμφωμα χωρίς στοιχείο χαμηλής κακοηθείας αποτελούμενο μόνο από διακύτως αναπτυσσόμενες βλάστες (μεγάλα κύτταρα). Δεν υπάρχει ακόμη σαφής άποψη κατά πόσον τα διάχυτα γαστρικά λεμφώματα από μεγάλα κύτταρα χωρίς την παρουσία στοιχείου χαμηλής κακοηθείας και λεμφοεπιθηλιακής αλλοίωσης ανήκουν στην κατηγορία των υψηλής κακοηθείας MALT λεμφωμάτων ή αποτελούν ξεχωριστή οντότητα.^{78,79} Η προγνωστική αξία της ιστολογικής διαβάθμισης δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Βρέθηκε πάντως ότι η περιορισμένη παρουσία στοιχείου υψηλής κακοηθείας δεν αλλάζει την πρόγνωση. Αντιθέτως η παρουσία αυξημένου αριθμού βλαστικών μορφών προσδιόριζε μακροπρόθεσμα δυσμενέστερη έκβαση για τα γαστρικά MALT λεμφώματα.⁷⁷

Ο ανοσοφαινότυπος των λεμφωματωδών B κυττάρων είναι αυτός των λεμφοκυττάρων της περιφερικής ζώνης (CD20+, CD22+, CD19+, CD79a+, KiB3+, CD35+, CD5-, CD10-, CD23-, CD75-, CD43-, IgM+, IgD-).^{62,80} Η ανοσοϊστοχημική χρώση για CD21, CD10, Ki-67, Bcl-2 και Bcl-6 μπορεί να βοηθήσει στον προσδιορισμό υπολειπόμενων αντιδραστικών λεμφοζιδίων και να συμβάλει στη διάκριση του αποικισμού των λεμφοζιδίων από τα πολύ σπάνια εξωλεμφαδενικά οζώδη λεμφώματα.^{75,81}

Σε μοριακό επίπεδο τα λεμφώματα αυτά χαρακτηρίζονται από τη μονοκλωνική αναδιάταξη του γονιδίου της βαρείας αλυσίδας των ανοσοσφαιρινών (IgH rearrangement), τρισωμία 3 στο 55% περίπου των περιπτώσεων,^{82,83} σημειακές μεταλλάξεις του c-myc ογκογονιδίου^{84,85} και RER+ φαινότυπο στο 52% με ελαφρώς υψηλότερη συχνότητα (56%) στα υψηλής κακοηθείας από ότι στα χαμηλής κακοηθείας (50%).^{86,87} Σε δυο πρόσφατες μελέτες αμφισβητήθηκε η αυξημένη συχνότητα της τρισωμίας 3 και αποκαλύφθηκε χρωμοσωμιακή μετάθεση t(11;18)(q21;q21) στο 35%.^{84,88} Ο πρόσφατος προσδιορισμός γονιδίων στο σημείο της μετάθεσης (του αντιαποπτωτικού γονιδίου AP12 και ενός νέου18q γονιδίου, MLT) υποδηλώνει ότι η μετάθεση αυτή μπορεί να είναι προς όφελος της επιβίωσης των B-κυτταρικών κλώνων του MALT λεμφώματος.^{89,90} Σε χαμηλής κακοηθείας MALT λεμφώματα βρέθηκε απώλεια του p53

αλληλόμορφου γονιδίου στο 6,8% και μετάλλαξη στο 18,8%, ενώ πλήρης απενεργοποίηση μόνο σε μία από έντεκα περιπτώσεις.⁹¹ Φαίνεται ότι η μερική απενεργοποίηση του p53 ογκοκατασταλτικού γονιδίου οδηγεί σε εξέλιξη προς χαμηλής κακοήθειας MALT λέμφωμα, ενώ τα υψηλής κακοήθειας MALT λεμφώματα παρουσίαζαν συχνότερα απώλεια του αλληλόμορφου p53 γονιδίου (28%) και μετάλλαξη (33,3%), και η πλειοψηφία αυτών και τα δύο (πλήρης απενεργοποίηση).

Οι ενδείξεις ότι η ανάπτυξη των χαμηλής κακοήθειας γαστρικών MALT λεμφωμάτων εξαρτάται από το συνεχή αντιγονικό ερεθισμό του *Hp*, οδήγησαν στις προσπάθειες να αξιολογηθεί η επίδραση των θεραπειών εκρίζωσης της ελικοβακτηριδιακής λοίμωξης σε περιπτώσεις γαστρικών MALT λεμφωμάτων. Μετά από θεραπεία εκρίζωσης παρατηρήθηκε υποστροφή χαμηλής κακοήθειας γαστρικών MALT λεμφωμάτων σε ποσοστό 70-80% τόσο κατά την ενδοσκόπηση και την ιστολογική εξέταση όσο και σε μοριακό επίπεδο,^{69,92} ενώ σε αρκετές περιπτώσεις παρέμενε κατά την εξέταση με PCR, παρά την ιστολογική υποστροφή, μονοκλωνικός B κυτταρικός πληθυσμός.^{70,93,94} Το χρονικό διάστημα μεταξύ της εκρίζωσης του *Hp* και της υποστροφής του λεμφώματος ποικίλει μεταξύ τεσσάρων εβδομάδων και δεκατεσσάρων μηνών.^{62,95} Για να προσδιοριστεί κατά πόσον οι υποστροφές των χαμηλής κακοήθειας γαστρικών MALT λεμφωμάτων δηλώνουν και τη θεραπεία του απαιτείται μακρύ χρονικό διάστημα παρακολούθησης. Η διάγνωση ατελούς υποστροφής στις βιοψίες και υπό την προϋπόθεση ότι όλοι οι άλλοι δείκτες είναι ευνοϊκοί επιτρέπει τη συνέχιση της παρακολούθησης.⁶² Μετά την εκρίζωση η *Hp* λοίμωξη μπορεί να υποτροπιάσει σε ποσοστό 1,5%, η υποτροπή δε αυτή μπορεί να συνοδεύεται και από υποτροπή του λεμφώματος, γεγονός που δείχνει την κατασταλτική μάλλον παρά την εκριζωτική επίδραση της αντιβιοτικής θεραπείας στο νεοπλασματικό κλώνο.^{96,97}

Κατά την εκτίμηση των γαστρικών βιοψιών, πριν και μετά την εκρίζωση του *Hp*, σε περιπτώσεις γαστρικού MALT λεμφώματος, διαγνωστική βοήθεια προσφέρει η μοριακή ανίχνευση κλωνικού πληθυσμού με τη μέθοδο της PCR. Ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα προέκυψαν με τη μέθοδο αυτή στο 30% περιπτώσεων εμφανών λεμφωμάτων.⁹⁸ Ενδιαφέρον παρουσιάζουν και τα ευρήματα ανίχνευσης ψευδούς μονοκλωνικότητας σε βιοψίες ασθενών με χρόνια *Hp* γαστρίτιδα.⁹⁹ Η ανάδειξη B κλωνικού πληθυσμού έχει ουσιαστική σημασία στην εκτίμηση ύποπτων λεμφοκυτταρικών διηθήσεων. Οι μεγαλύτερες διαγνωστικές δυσκολίες προκύπτουν κατά τη διαβάθμιση της λεμφοκυτταρικής διήθησης στο στάδιο 3 (ύποπτη, πιθανόν αντιδραστική) και στο στάδιο 4 (ύποπτη, πιθανόν λέμφωμα).⁶⁹ Η σταθερή και διαχρονική ανίχνευση B κλωνικών πληθυσμών σε χρόνιες *Hp* γαστρίτιδες μπορεί να προηγείται της ιστολο-

γικής παρουσίας MALT λεμφώματος για αρκετά χρόνια.^{66,100} Επιπλέον στην χρόνια *Hp* γαστρίτιδα μπορεί να παρατηρηθεί και παροδική μονοκλωνικότητα.¹⁰⁰ Η παραμονή κλωνικού πληθυσμού σε βιοψίες με γαστρικό MALT λέμφωμα μετά τη θεραπεία εκρίζωσης και την ιστολογική υποστρόφη του λεμφώματος συμβαδίζει με τη θεωρία ότι η εκρίζωση του *Hp* καταστέλλει αλλά δεν εκρίζώνει απαραίτητα το νεοπλασματικό κλώνο σε όλες τις περιπτώσεις. Δεν είναι ακόμη σαφή τα αποτελέσματα ως προς τη διάρκεια και τη μονιμότητα της υποστρόφης του MALT λεμφώματος μετά τη θεραπεία εκρίζωσης και ως εκ τούτου απαραίτητη θεωρείται η προσεκτική παρακολούθηση.⁶² Πρέπει να τονιστεί ότι η μονοκλωνικότητα δεν ταυτίζεται με κακοήθεια,¹⁰¹ ότι πρέπει να υπάρξουν και άλλες γενετικές βλάβες για την τελική ανάπτυξη του λεμφώματος, και ως εκ τούτου δεν πρέπει να τίθεται η διάγνωση MALT λεμφώματος χωρίς την ιστολογική του παρουσία.

Γαστρεκτομές που έγιναν σε περιπτώσεις γαστρικών MALT λεμφωμάτων που δεν ανταποκρίνονταν στη θεραπεία εκρίζωσης έδειξαν ιστολογική παρουσία εστιακής μετάπτωσης σε υψηλής κακοήθειας λέμφωμα.⁹³ In vitro μελέτες έδειξαν την απουσία εξάρτησης των κυττάρων των υψηλής κακοήθειας MALT λεμφωμάτων από το *Hp*.⁶² Με την εφαρμογή ενδοσκοπικού υπερηχογραφήματος φάνηκε ότι ανταποκρίνονταν στη θεραπεία εκρίζωσης μόνο περιπτώσεις γαστρικών λεμφωμάτων που διηθούσαν το βλεννογόνο και τον υποβλεννογόνο χιτώνα.⁹⁵ Από τα προαναφερόμενα φαίνεται ότι προϋπόθεση χορήγησης αντι-*Hp* θεραπειών σε γαστρικά MALT λεμφώματα αποτελεί αφενός μεν η επιβεβαίωση της παρουσίας του (μειοψηφία *Hp*-αρνητικών γαστρικών MALT λεμφωμάτων), αφετέρου η σωστή εκτίμηση του βαθμού κακοήθειας και του σταδίου του λεμφώματος.⁶² Αν και η εκρίζωση του *Hp* συνιστάται για όλες τις περιπτώσεις, πλήρης υποστρόφη με χορήγηση μόνο θεραπείας εκρίζωσης αναμένεται μόνο σε περιπτώσεις αρχόμενων γαστρικών MALT λεμφωμάτων χαμηλής κακοήθειας.

Η λεμφωματογένεση στο γαστρικό βλεννογόνο αποτελεί πολυσταδιακή διαδικασία, που συνίσταται στην εξέλιξη της χρόνιας ενεργού *Hp* γαστρίτιδας προς χαμηλής κακοήθειας και προς υψηλής κακοήθειας MALT λέμφωμα. Κατά τη μετάβαση από την *Hp* γαστρίτιδα στο χαμηλής κακοήθειας MALT λέμφωμα λαμβάνει χώρα συνεχόμενο φάσμα μορφολογικών, ανοσοφαινοτυπικών και μοριακών αλλαγών.⁶² Τα λεμφωματούδη κύτταρα βαθμιαία συσσωρεύουν γενετικές ανωμαλίες, αποκτούν την ικανότητα αυτόνομης ανάπτυξης, ενώ βαθμιαία χάνουν της εξάρτησή από την ανοσολογική διέγερση. Ως αποτέλεσμα της *Hp* λοίμωξης Β και Τ λεμφοκύτταρα μαζί με ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα, τα πρωταρχικά δραστικά κύτταρα στην άμυνα του ξενιστή, στρατολογούνται στο γαστρικό βλεννογόνο και δημιουργούν τον MALT

λεμφικό ιστό. Η ανοσιακή απάντηση του ξενιστή στο *Hp* προκαλεί και διατηρεί τον ενεργό πολλαπλασιασμό (υπερπλασία) των Β λεμφοκυττάρων. Σε σπάνιες περιπτώσεις κατά την πορεία της χρόνιας φλεγμονής στα Β λεμφοκύτταρα μπορεί να εμφανιστούν RER(+) φαινότυπος και γενετικές ανωμαλίες, όπως t (11;18), τρισωμία 3 και μεταλλάξεις των p53 και c-myc, ιδίως στα λεμφοκύτταρα που αναγνωρίζουν αυτοαντιγόνο και ως εκ τούτου βρίσκονται σε πλεονεκτική θέση ως προς την αυξητική τους δυνατότητα. Τα συμβά-ντα αυτά μπορεί να οδηγήσουν στην ανάπτυξη ενός παθολογικού Β κυτταρικού κλώνου (transformed clone). Υπό την παρουσία των ειδικών για το *Hp* ενεργοποιημένων Τ λεμφοκυττάρων, που διεγείρουν την ανάπτυξη των Β λεμφοκυττάρων, ο παθολογικός αυτός Β κυτταρικός κλώνος μπορεί να εξελιχτεί σε χαμηλής κακοήθειας MALT λέμφωμα.¹⁰² Στο στάδιο αυτό το λέμφωμα ως επί το πλείστον περιορίζεται στο στομάχο και μπορεί να υποστρέψει μετά από χορήγηση θεραπείας εκρίζωσης. Τα λεμφώματα που υποστρέφουν με αυτόν τον τρόπο υποστηρίζεται ότι εισέρχονται σε λανθάνουσα φάση με παραμονή του νεοπλασματικού κλώνου, ο οποίος μπορεί να επανενεργοποιηθεί μετά από επαναλοίμωξη από *Hp* ή μέσω άλλων μη γνωστών μηχανισμών. Επιπρόσθετες γενετικές ανωμαλίες μπορεί να καταλήξουν στην απώ-λεια εξάρτησης από την επίδραση των Τ λεμφοκυττάρων και την εμφάνιση επιθετικής συμπεριφοράς, που εκδηλώνεται με διθητική ανάπτυξη και συστη-ματική διασπορά. Στη φάση αυτή πιθανολογείται η μετάλλαξη του γονιδίου bcl-10,¹⁰³ ενώ από άλλους αμφισβητείται.¹⁰⁴ Τελικά επιπρόσθετες γενετικές ανωμαλίες, όπως η πλήρης απενεργοποίηση των ογκοκατασταλτικών γονι-δίων p53 και p16¹⁰⁵ και πιθανόν η ενεργοποίηση με μετάθεση του c-myc ογκογονιδίου, οδηγούν στη μετάπτωση προς υψηλής κακοήθειας MALT λέμ-φωμα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Moran AP. Pathogenic properties of *Helicobacter pylori* infection. Scand J Gastroenterol 1996;215(Suppl):22-31.
2. Crabtree J. Immunopathological aspects of *Helicobacter pylori* associated injury of the gastric mucosa. Mol Med 1994;3:1340-8.
3. Graham DY. Pathogenic mechanisms leading to *Helicobacter pylori*-induced inflammation. Euro J Gastroenterol Hepatol 1992;4:9-16.
4. Warburton VJ, Everett S, Mapstone NP, et al. Clinical and histological associations of cagA and vacA genotypes in *Helicobacter pylori* gastritis. J Clin Pathol 1998;51:55-61.

5. Sobala GM, Crabtree J, Dixon MF, et al. Acute *Helicobacter pylori* infection: clinical features, local and systemic immune response, gastric mucosal histology and gastric juice ascorbic acid concentrations. *Gut* 1991;32:1415-8.
6. Morris A, Nicholson G. Ingestion of *Campylobacter pyloridis* causes gastritis and raised fasting gastric pH. *Am J Gastroenterol* 1987;82:192-9.
7. Sobala GM, Schorah CJ, Shires S, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on gastric juice ascorbic acid concentrations. *Gut* 1993;34:1038-41.
8. Beales ILP, Calam J. Interleukin 1 and tumor necrosis factor inhibit aminopyrine accumulation in cultured rabbit parietal cells by multiple pathways. *Gastroenterology* 1996;110:A62.
9. Mazzuchelli L, Wilder-Smith CH, Ruchti C, et al. *Gastrospirillum hominis* in asymptomatic, healthy individuals. *Dig Dis Sci* 1993;38:2087-9.
10. Warburton VJ, Everett S, Mapstone MP, et al. *cagA* influences activity and epithelial injury but not the pattern of *H. pylori* gastritis. *Gut* 1996;39(Suppl 2):A9.
11. Atherton JC, Peek RM, Tham KT, et al. Clinical and pathological importance of heterogeneity in *vacA*, the vacuolating cytotoxin gene of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1997;112:92-9.
12. 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.
13. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, et al. Classification and grading of gastritis: the updated Sydney System. *Am J Surg Pathol* 1996;20:1161-81.
14. Price AB. The Sydney System: histological division. *J Gastroenterol Hepatol* 1991;6:209-22.
15. El Zimaity HM, Ota H, Scott S, et al. A new triple stain for *Helicobacter pylori*, suitable for the autostainer: carbon fuchsin/Alcian blue/Hematoxylin-eosin. *Arch Pathol Lab Med* 1998;122:732-6.
16. Genta RM, Graham DY. Comparison of biopsy sites for the histopathologic diagnosis of *Helicobacter pylori*: a topographic study of *H. pylori* density and distribution. *Gastrointest Endosc* 1994;40:342-5.
17. Chen X-Y, Van der Hulst RWM, Bruno MJ, et al. Interobserver variation in the histopathological scoring of *Helicobacter pylori* related gastritis. *J Clin Pathol* 1999;54:71-8.
18. Kawaguchi H, Haruma K, Komoto K, et al. *Helicobacter pylori* infection is the major risk factor for atrophic gastritis. *Am J Gastroenterol* 1996;91(5):9559-62.
19. Genta RM, Graham DY. Intestinal metaplasia, not atrophy or achlorhydria, creates a hostile environment for *Helicobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:924-8.
20. Teglbjaerg SP, Nielsen OH. Small intestinal type and colonic type intestinal metaplasia of the human stomach. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1978;86:351-5.
21. Matsukura N, Susuki K, Kawachi T, et al. Distribution of marker enzymes of intestinal metaplasia in human stomachs and relation of complete and incomplete types to minute gastric carcinomas. *J Natl Cancer Inst* 1980;65:224-31.

22. Filipe MJ, Jass JR. Intestinal metaplasia subtypes and cancer risk. In Filipe MJ, Jass JR eds. Gastric carcinoma. Edinburgh: Churchill Livingstone 1986;97-115.
23. Eidt S, Stolte M. Prevalence of intestinal metaplasia in *Helicobacter pylori* gastritis. Scand J Gastroenterol 1994;24:607-10.
24. Filipe MJ, Munoz N, Matko I, et al. Intestinal metaplasia types and the risk of gastric cancer: a cohort study in Slovenia. Int J Cancer 1994;57:324-9.
25. Goldstein NS, Lewin KJ. Gastric epithelial dysplasia and adenoma; historical review and histological criteria for grading. Hum Pathol 1997;28:127-33.
26. Genta RM, Hamros HW, Graham DY. Gastric lymphoid follicles in *Helicobacter pylori* infection: frequency, distribution and response to triple therapy. Hum Pathol 1993;24:577-83.
27. Zaitun AM. The prevalence of lymphoid follicles in *Helicobacter pylori* associated gastritis in patients with ulcers and non-ulcer dyspepsia. J Clin Pathol 1995;48:325-9.
28. Chen Y, Antonioli DA, Spechler SJ, et al. Gastroesophageal reflux disease versus *Helicobacter pylori* infection as the cause of gastric carditis. Modern Pathol 1998;11:950-6.
29. Hackelsberger A, Gunther T, Schultze V, et al. Prevalence and pattern of *Helicobacter pylori* gastritis in the gastric cardia. Am J Gastroenterol 1997;92:2220-4.
30. Sharma P, Topalovski M, Mayo M, et al. *Helicobacter pylori* eradication dramatically improves inflammation in the gastric cardia. Am J Gastroenterol 2000;95:3107-11.
31. Dixon MF. *Helicobacter pylori* and peptic ulceration: histopathological aspects. J Gastroenterol Hepatol 1991;6:125-30.
32. Louw JA, Falck V, van Rensburg C, et al. Distribution of *Helicobacter pylori* colonisation and associated gastric inflammatory changes: difference between patients with duodenal and gastric ulcers. J Clin Pathol 1993;46:754-6.
33. Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC, et al. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. N Engl J Med 1996;334:1018-22.
34. Parsonnet J, Friedman GD, Orentreich N, et al. Risk for gastric cancer in people with CagA positive or CagA negative *Helicobacter pylori* infection. Gut 1997;40:297-301.
35. Beales IL, Post L, Calam J, et al. Tumor necrosis factor-alpha stimulates gastrin release from canine and human antral G cells: possible mechanism of the *Helicobacter pylori*-gastrin link. Eur J Clin Invest 1996;26:609-11.
36. Wyatt JL, Rathbone BJ, Sobala GM, et al. Gastric epithelium in the duodenum: its association with *Helicobacter pylori* and inflammation. J Clin Pathol 1990;43:981-6.
37. Phull PS, Price AB, Stephens J, et al. Histology of chronic gastritis with and without duodenitis in patients with *Helicobacter* infection. J Clin Pathol 1996;49:377-80.
38. McColl KEL, El-Omar E, Gillen D, et al. *H. pylori*-induced hypergastrinaemia is related to bacterial CagA status. Gut 1997;40(Suppl 1):A46.
39. Navaglia F, Basso D, Piva MG, et al. *Helicobacter pylori* cytotoxic genotype is associated with peptic ulcer and influences serology. Am J Gastroenterol 1998;93:227-30.

40. Van der Hulst RW, Rauws ES, Koycu B, et al. Prevention of ulcer recurrence after eradication of *Helicobacter pylori*: a prospective long-term follow-up study. *Gastroenterology* 1997;113:1082-6.
41. Wauters G, Ferrell L, Ostroff JW, Heyman MB. Hyperplastic gastric polyps associated with persistent *Helicobacter* infection and active gastritis. *Am J Gastroenterol* 1990;85:1395-7.
42. Kaneko T, Akamatsu T, Gotoh A, et al. Remission of Menetriers disease after a prolonged period with therapeutic eradication of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1999;94:272-3.
43. Wu TT, Hamilton SR. Lymphocytic gastritis: association with etiology and topology. *Am J Surg Pathol* 1999;23:153-8.
44. Ono Y, Hirabayashi K, Ishida M et al. *Helicobacter pylori* infection early gastric adenocarcinoma: relationship between histologic subtypes and ulcer-formation. *J Physiol Pharmacol* 1997;48(Suppl 4):123-31.
45. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process-first American Cancer Society award lecture on cancer epidemiology and prevention. *Cancer Res* 1992;52:6735-40.
46. Hansson LE, Nyren O, Hsing A, et al. The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease. *N Engl Med* 1996;335:242-8.
47. Genta RM. *Helicobacter pylori*, inflammation, mucosal damage and apoptosis: pathogenesis and definition of gastric atrophy. *Gastroenterology* 1997;113(Suppl 6):S51-5.
48. Smoot DT. How does *Helicobacter pylori* cause mucosal damage. Direct mechanisms. *Gastroenterology* 1997;113(Suppl 6):S31-4.
49. Ito S, Azuma T, Murakita H, et al. Profile of *Helicobacter pylori* cytotoxin derived from two areas of Japan with different prevalence of atrophic gastritis. *Gut* 1996;39:800-6.
50. Hahm KB, Lee KJ, Kim JH, et al. *Helicobacter pylori* infection, oxidative DNA damage, gastric carcinogenesis and reversibility by rebamipide. *Dig Dis Sci* 1998;43(9 Suppl):S72-77.
51. Negrin R, Savio A, Poiesi C, et al. Antigenic mimicry between *Helicobacter pylori* and gastric mucosa in the pathogenesis of body atrophic gastritis. *Gastroenterology* 1996;111:655-65.
52. Sakagami T, Dixon M, O'Rourke J, et al. Atrophic gastric changes in both *Helicobacter felis* and *Helicobacter pylori* infected mice are host dependent and separate from antral gastritis. *Gut* 1996;39:639-48.
53. Farinati F, Libera GD, Cardin R, et al. Gastric antioxidant, nitrites and mucosal lipoperoxidation in chronic gastritis and *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Gastroenterol* 1996;22:275-81.
54. Lynch DAF, Mapstone NP, Clarke AMT, et al. Cell proliferation in *Helicobacter pylori* associated gastritis and the effect of eradication therapy. *Gut* 1995;36:346-50.
55. Panella C, Iegardi E, Polimero L, et al. Proliferative activity of gastric epithelium in progressive stages of *Helicobacter pylori* infection. *Dig Dis Sci* 1996;41:1132-8.

56. Bechi P, Babzi M, Becciolini A, et al. *Helicobacter pylori* and cell proliferation of the gastric mucosa: possible implications for gastric carcinogenesis. *Am J Gastroenterol* 1996;91:271-6.
57. Goldstone AR, Quirke P, Dixon MF. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *J Pathol* 1996;179:129-37.
58. Sipponen P, Kosunen TU, Valle J, et al. *Helicobacter pylori* infection and chronic gastritis in gastric cancer. *J Clin Pathol* 1992;45:319-23.
59. Moss SF, Calam J, Agarwal B, et al. Induction of gastric epithelial apoptosis by *Helicobacter pylori*. *Gut* 1996;91:271-6.
60. Peek RM, Moss SF, Tham KT, et al. *Helicobacter pylori* CagA+ strains and dissociation of gastric epithelial cell proliferation from apoptosis. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:863-8.
61. Rokkas T, Ladas S, Liatsos C, et al. Relationship of *Helicobacter pylori* CagA status to gastric cell proliferation and apoptosis. *Dig Dis Sci* 1999;44:487-93.
62. Isaacson PG. Gastric MALT lymphoma: From concept to cure. *Annals of Oncology* 1999;10:637-45.
63. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84:1361-92.
64. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1999;338:1175-6.
65. Nakamura S, Yao T, Aoyagi K, et al. *Helicobacter pylori* and primary gastric lymphoma. A histopathologic and immunohistochemical analysis of 237 patients. *Cancer* 1997;79:3-11.
66. Nakamura S, Aoyagi K, Furuse M, et al. B-cell monoclonality precedes the development of gastric MALT lymphoma in *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis. *Am J Pathol* 1998;152:1271-9.
67. Hussel 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;342:571-4.
68. Hussel T, Isaacson PG, Crabtree JE, et al. *Helicobacter pylori*-specific tumour-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.
69. Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, 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.
70. Savio A, Franzin G, Wotherspoon AC, et al. Diagnosis and posttreatment follow-up of *Helicobacter pylori*-positive gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: Histology, polymerase chain reaction or both? *Blood* 1996;87:1255-60.
71. Eck M, Schmauser B, Haas R, et al. MALT-type lymphoma of the stomach is associated with *Helicobacter pylori* strains expressing the CagA protein. *Gastroenterology* 1997;112:1482-6.

72. Peng H, Ranaldi R, Diss TC, et al. High frequency of CagA+ *Helicobacter pylori* infection in high-grade gastric MALT B-cell lymphomas. *J Pathol* 1998;185:409-12.
73. Chang CS, Chen LT, Yang JC, et al. Isolation of a *Helicobacter pylori* protein, FidA, associated with mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach. *Gastroenterology* 1999;117:82-8.
74. Isaacson PG, Wotherspoon AC, Diss T, et al. Follicular colonization in B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Am J Surg Pathol* 1991;15: 819-28.
75. Zucca E, Bertoni F, Roggero E, Cavalli F. The gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. Review article. *Blood* 2000;96:410-9.
76. Kurtin PJ. How do you distinguish benign from malignant extranodal small B-cell proliferations. *Am J Clin Pathol* 1999;111:S119-S125.
77. de Jong D, Boot H, van Heerde P, et al. Histological grading in gastric lymphoma: pretreatment criteria and clinical relevance. *Gastroenterology* 1997;112:1666-74.
78. Hoshida Y, Aozasa K. Lymphoepithelial lesion in MALT lymphoma. *Am J Surg Pathol* 1999;23:130-2.
79. Yoshino T, Omonishi K, Kobayashi K, et al. Clinicopathological features of gastric mucosa associated lymphoid tissue (MALT) lymphomas: high grade transformation and comparison with diffuse large B cell lymphomas without MALT lymphoma features. *J Clin Pathol* 2000;53:187-90.
80. Arends JE, Bot FJ, Gisbertz IAM, Schouten HC. Expression of CD10, CD75 and CD43 in MALT lymphoma and their usefulness in discriminating MALT lymphoma from follicular lymphoma and chronic gastritis. *Histopathology* 1999;35:209-15.
81. Pileri SA, Sabattini E. A rational approach to immunohistochemical analysis of malignant lymphomas on paraffin wax sections. *J Clin Pathol* 1997;50:2-4.
82. Wotherspoon AC, Finn TM, Isaacson PG. Trisomy 3 in low-grade B-cell lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue. *Blood* 1995;85:2000-4.
83. Blanco R, Lyda M, Davis B, Kraus M, Fenoglio-Preiser C. Trisomy 3 in gastric lymphomas of extranodal marginal zone B-cell (mucosa-associated lymphoid tissue). Origin demonstrated by Fish in intact paraffin tissue sections. *Hum Pathol* 1999;30:706-11.
84. Ott G, Katzenberger T, Greiner A, et al. The t(11;18)(q21;q21) chromosome translocation is a frequent and specific aberration in low-grade but not high-grade malignant non-Hodgkin's lymphomas of the mucosa-associated lymphoid tissue (MALT-type). *Cancer Res* 1997;57:3944-8.
85. Peng H, Diss T, Isaacson PG, et al. C-myc gene abnormalities in mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphomas. *J Pathol* 1997;181:381-6.
86. Peng H, Chen G, Du M, et al. Replication error phenotype and p53 gene mutation in lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue. *Am J Pathol* 1996;148:643-8.
87. Chong JM, Fukayama M, Hayashi Y, et al. Microsatellite instability and loss of heterozygosity in gastric lymphoma. *Lab Invest* 1997;77 :639-45.
88. Auer IA, Gascoyne RD, Connors JM, et al. t(11 ;18)(q21 ;q21) is the most common translocation in MALT lymphomas. *Ann Oncol* 1999;8:979-85.

89. Dierlamm J, Baens M, Wodarska I, et al. The apoptosis inhibitor gene AP12 and a novel 18q gene, MLT, are recurrently rearranged in the t(11;18)(q21;q21) associated with mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. *Blood* 1999;93:3601-9.
90. Stoffel A, Rao PH, Louie DC, et al. Chromosome 18 breakpoint in t(11;18)(q21;q21) translocation associated with MALT lymphoma is proximal to BCL2 and distal to DCC Genes Chromosomes. *Cancer* 1999;24:156-9.
91. Du M, Peng H, Singh N, et al. The accumulation of p53 abnormalities is associated with progression of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Blood* 1995;86:4587-93.
92. Steinbach G, Ford R, Globler G, et al. Antibiotic treatment of gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: an uncontrolled trial. *Ann Intern Med* 1999;131:88-95.
93. Bayerdorffer E, Neubauer A, Rudolph B, et al. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection. *Lancet* 1995;345: 1591-4.
94. Thiede C, Morgner A, Alpen B, et al. What role does *Helicobacter pylori* eradication play in gastric MALT and gastric MALT lymphoma? *Gastroenterology* 1997;113:S61-64.
95. Sackman M, Morgner A, Rudolph B, et al. Regression of gastric MALT lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori* is predicted by endosonographic staging. MALT lymphoma study group. *Gastroenterology* 1997;113:1087-90.
96. Tursi A, Cammarota G, Papa A, et al. Long-term follow-up of disappearance of gastric mucosa associated lymphoid tissue after anti-*Helicobacter pylori* therapy. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1849-52.
97. Pinotti G, Chini C, Capella C. Most gastric low-grade B-cell lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue persist after *Helicobacter pylori* eradication. *Ann Int Med* 2000;132:846.
98. Diss TC, Pan L. Polymerase chain reaction in the assessment of lymphomas. *Cancer Surv* 1997;30:21-44.
99. Sorrentino D, Ferraccili G, DeVita S, et al. B-cell clonality and infection with *Helicobacter pylori*: implications for development of gastric lymphoma. *Gut* 1996;38:837-40.
100. Zucca E, Bertoni F, Roggero 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;338:804-10.
101. Burke JS. Extranodal hematopoietic/lymphoid disorders. An introduction. *Am J Clin Path* 1999;111(Suppl.1):S40-S45.
102. D'Elis MM, Amedei A, Manghetti M, et al. Impaired T-cell regulation of B-cell growth in *Helicobacter pylori*-related gastric low-grade MALT lymphoma. *Gastroenterology* 1999;117:1105-12.
103. Willis TG, Jaydayel DM, Du MQ, et al. Bcl-10 is involved in t(1;14)(p22;q32) of MALT B-cell lymphoma and mutated in multiple tumor types. *Cell* 1999;96:35-45.

104. Dyer MJ. Bcl10 mutations in malignancy. *Br J Cancer* 1999;80:1491.
105. Neumeister P, Hoefler G, Schmid C, et al. Deletion analysis of the p16 tumor suppressor gene in gastrointestinal mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. *Gastroenterology* 1997;112:1871-5.