



11201
8
24
UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Posgrado

INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRÁN"

**GASTRITIS FOLICULAR ASOCIADA
A INFECCIÓN POR HELICOBACTER
PYLORI**

TESIS DE POSGRADO

Que para obtener el Título de Especialista en

ANATOMÍA PATOLÓGICA

p r e s e n t a

DRA. SUSANA REYES DEVESA

INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICIÓN

SALVADOR ZUBIRÁN

SUB-DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

México, D. F.

Asesor de Tesis:

DR. JULIÁN ARISTA NASR

Profesor del Curso:

DR. ARTURO ÁNGELES ÁNGELES

México, D.F.

1993

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

Introducción	2
Objetivos	5
PRIMERA PARTE	6
Materiales y métodos	8
Resultados	10
Discusión y conclusiones	12
SEGUNDA PARTE	16
Tabla 1	24
Referencias	25
Referencias adicionales	27

INTRODUCCIÓN

La gastritis crónica es un proceso inflamatorio de etiología multifactorial que da origen a cambios histopatológicos, que han sido clasificados en varias categorías: gastritis crónica superficial, gastritis crónica atrófica, gastritis autoinmune que afecta principalmente la mucosa del cuerpo gástrico y está asociada a anemia perniciosa (tipo A) y gastritis no autoinmune (tipo B), que a su vez se subdivide en antral hipersecretora y ambiental o multifocal y que puede estar asociada a úlcera gástrica, duodenal, displasia y carcinoma (1).

Un tipo peculiar de gastritis es la gastritis folicular (GF) que está caracterizada por la presencia de tejido linfoide, organizado en cúmulos o folículos con centros germinales y un incremento de células plasmáticas en la lámina propia. La GF puede o no presentar datos de actividad con la presencia de polimorfonucleares que se localizan también en la lámina propia.

Los antecedentes de lo que se conoce actualmente como *Helicobacter pylori* datan desde 1893, cuando Bizzozero describió organismos curviliformes en estómagos de perros. A principios de este siglo se publicaron trabajos en forma esporádica, en donde se identificaron estos organismos en estómagos humanos con carcinoma (2), y en 1983 Warren y Marshall observaron que estos microorganismos correspondían a *Campylobacter pylori* (3), lograron aislarlos mediante cultivo en medio microaerófilico y estudiaron los cambios histopatológicos de formas activas de gastritis crónicas asociados a la presencia de este microorganismo con una frecuencia de 70 a 92% en las biopsias gástricas estudiadas (4).

El *H. pylori* es un organismo intolerante al medio ácido, por lo que se ha propuesto que colonice la mucosa gástrica mediante un periodo de aclorhidria transitorio durante la ingestión de alimentos. Éste atraviesa la barrera de moco del epitelio superficial mediante sus 4 o 6 flagelos unipolares que, junto con su morfología en espiral, le permiten habitar la zona angosta del epitelio superficial (5).

El *H. pylori* se detecta en preparaciones histológicas de biopsias gástricas con tinciones de hematoxilina y eosina, Gram, Giemsa, Warthin Starry y naranja de acridina entre otros. No es muy difícil identificarlos, ya que el estómago es estéril por lo general y no existen otros gérmenes comensales en su superficie epitelial.

La morfología del bacilo es en espiral o curvo, mide de dos a cinco micras y puede encontrarse en parches o aisladamente en la unión intercelular del epitelio superficial o en el moco de revestimiento.

OBJETIVOS

Primero: Esclarecer el papel del *Helicobacter pylori* en la etiopatogénea de la gastritis folicular (GF).

Segundo: Conocer la evolución de la GF cuando se analizan biopsias seriadas en un mismo paciente, a través de varios meses o años, cuando éste ha o no recibido tratamiento específico para *H. pylori*.

PRIMERA PARTE

Macroscópicamente la GF se caracteriza por múltiples nódulos de 1 a 2 mm de diámetro, con distribución difusa en la mucosa gástrica. El diagnóstico se sospecha o establece frecuentemente en la endoscopia y se confirma histológicamente por la presencia de folículos linfoides hiperplásicos. La GF se considera hallazgo histológico y probablemente por esta razón se ha hecho mención de ella brevemente en la literatura (6).

Los cambios histopatológicos encontrados por Warren y Marshal en mucosas gástricas con infección por *H. pylori* incluyen: infiltración polimorfonuclear en la lámina propia, grado variable de pérdida de la capa de moco, degeneración epitelial, plasmocitosis superficial y folículos linfoides reactivos (1). Esto último ha sido considerado como característico de la gastritis asociada a infección por *H. pylori* (2). En las biopsias gástricas estudiadas en el departamento de Patología del Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán, la presencia de nódulos linfoides hiperplásicos es significativa, pues muchas de ellas están asociadas a *H. pylori*.

MATERIALES Y MÉTODOS

Todas las biopsias gástricas que fueron diagnosticadas como GF de junio de 1989 a diciembre de 1990, fueron seleccionadas de los archivos del departamento de Patología. Las biopsias endoscópicas fueron fijadas en formol al 10% y teñidas con hematoxilina y eosina (H-E). No se utilizaron tinciones especiales porque el objetivo de la revisión fue definir por métodos prácticos la presencia del *H. pylori* en el material de rutina.

Todos los casos fueron revisados para confirmar la presencia de folículos linfoides hiperplásicos (figuras 1 y 2) y buscar el *H. pylori* en el epitelio superficial y en la capa de moco. Los bacilos fueron identificados como *H. pylori* cuando medían de 2 a 5 micras de longitud, eran curvos y se encontraban en forma aislada o en cúmulos (figura 3). Otro cambio histológico observado fue la actividad definida por la presencia de neutrófilos polimorfonucleares en la lámina propia que infiltraban las glándulas o el epitelio superficial. La actividad fue

clasificada como focal cuando los polimorfonucleares eran escasos y se encontraban en campos aislados o difusa, cuando afectaban en forma masiva los sitios antes mencionados.

Las biopsias que no presentaban polimorfonucleares fueron clasificadas como inactivas.

RESULTADOS

La relación del tipo de gastritis y la presencia de *H. pylori* se resume en la Tabla 1. Es evidente que una alta proporción de GF (84%) está asociada a *H. pylori* y la mayoría de los casos mostraron actividad. Sólo 14% de las biopsias con *H. pylori* no mostraron actividad aunque el organismo estuviera presente. En 8 de los 50 casos con GF no se encontró el *H. pylori* en cortes de rutina.

No hubo correlación entre el número de folículos y la cantidad de bacilos. En algunas biopsias que presentaban uno o dos folículos, se observó *H. pylori* en gran cantidad mientras que en otras con folículos numerosos solamente se observaron escasos bacilos. De la misma manera, la intensidad de la actividad no correlacionó con la densidad del organismo. La distribución del bacilo fue irregular con respecto a la situación de los folículos; en algunas biopsias el *H. pylori* se observó en el epitelio superficial adyacente a los folículos, mien-

tras que en otras se encontró en fragmentos que no contenían folículos hiperplásicos.

La morfología de los folículos linfoides fue similar en todas las preparaciones. La mayoría estaban constituidos por linfocitos pequeños en la periferia (zona del manto) rodeando al centro germinal (figura 1). En algunos centros germinales había numerosos macrófagos entremezclados con las células linfoides (figura 2).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en este estudio revelan una asociación significativa entre la GF y la infección por *H. pylori*. Más del 80% de los casos mostraron la presencia del organismo en cortes de rutina y la mayoría de ellos presentaron actividad. Esta frecuencia es más alta que la de 48% encontrada en adultos asintomáticos de estudios realizados en nuestro país (7) y otras poblaciones con fluctuaciones entre 20 y 50%, y es similar a la de aquellos pacientes con gastritis crónica activa e infección por *H. pylori*, que es del 70 al 92% con promedio de 88% (2, 8). Como se mencionó anteriormente, sólo en uno de estos estudios, la presencia de los folículos en la mucosa gástrica y su significado han sido enfatizados (8).

La identificación del bacilo en cortes teñidos con H-E es un aspecto importante en la práctica diaria, ya que tinciones como la de Warthin Starry son muy costosas, toman tiempo y requieren de reactivos poco accesibles en muchas instituciones.

La asociación de GF y *H. pylori* sugiere que el organismo produce hiperplasia linfoide, pues la GF no es un hallazgo común en otros tipos de gastritis (1).

El *H. pylori* es un organismo altamente antigénico, como se demuestra en sueros de pacientes con gastritis asociadas a infección por el organismo, en los cuales se encuentran altos niveles de anticuerpos específicos circulantes (9 y 10). Inmunoglobulinas anti *H. pylori* se encuentran en secreciones gástricas y cuando la mucosa gástrica de pacientes con *Helicobacter* se cultiva, también produce anticuerpos específicos (2). La presencia de folículos linfoides pudiera ser considerada como la evidencia morfológica de una respuesta inmune adquirida en la mucosa.

Desde un punto de vista práctico, es importante enfatizar que la GF parece ser más que un hallazgo histológico. La GF se identifica fácilmente en cortes teñidos con H-E y en este contexto debe realizarse la búsqueda de bacilos en el epitelio superficial y en la capa de moco. En los casos en los que no se identifique el bacilo, deben observarse cortes adicionales ya que, en algunas biopsias analizadas en este estudio, se reconocieron únicamente en uno o dos campos. Finalmente, si el *Helicobacter* no se encuentra en cortes de rutina teñidos con H-E, tinciones especiales como la de Warthin Starry o la de Giemsa modificada deben efectuarse.

El diagnóstico de *H. pylori* en biopsias esdoscópicas es importante ya que en la actualidad se acepta que el

bacilo produce gastritis (10). El hecho de que la gastritis por *H. pylori* es una enfermedad verdadera que produce síntomas es aún controversial.

Algunos autores han sugerido que el *H. pylori* es responsable por síntomas de un subgrupo de pacientes con dispepsia no asociada a úlcera. Otros han propuesto que por su prevalencia casi universal en pacientes con úlcera duodenal, la gastritis por *H. pylori* es un factor predisponente a la ulceración (11, 12). Si la gastritis asociada a *H. pylori* juega un papel en la dispepsia no ulcerosa, entonces los pacientes en que se logra erradicar al organismo, deberían mostrar mejoría de los síntomas de manera más frecuente que los pacientes en que no se logra erradicarlo.

Si la infección por *H. pylori* es un factor importante o quizás esencial para el desarrollo de úlcera duodenal, entonces el erradicar al organismo resultaría en cifras más bajas de recurrencia de las úlceras (13), sin embargo, se ha sugerido que no es fácil lograr erradicar al organismo en bases solamente de antibioticoterapia. Un régimen de bismuto asociado a ésta por cuatro semanas, parece ser de utilidad y si se agrega metronidazol, se erradicará al organismo hasta durante un año en el 75% de los pacientes (14). En los enfermos que reciben este tipo de tratamientos, la actividad de la gastritis desaparece y la intensidad de la plasmocitosis de la lámina propia disminuye notablemente (13). Para evaluar la presencia de estos cambios histopatológicos y la

presencia o ausencia del *H. pylori* deben de tomarse biopsias esndoscópicas adicionales después de que se ha administrado el tratamiento.

SEGUNDA PARTE

La GF representa la adquisición de tejido linfoide por la mucosa gástrica que normalmente no está presente en el estómago. Aunque la infección por *H. pylori* pudiera no ser el único mecanismo por lo cual esto ocurre, parece evidente que este microorganismo, altamente antigénico, es el principal responsable, máxime si se considera que la presencia de folículos linfoides prominentes no están presentes en otros tipos de gastritis.

Otro concepto de interés relacionado con la GF es su probable asociación con el linfoma gástrico. Esta neoplasia se asocia frecuentemente con la gastritis folicular y ello ha hecho suponer que este tumor podría derivarse de una transformación progresiva de los folículos linfoides benignos y policlonales a una línea monoclonal (linfoma).

Los tres estudios en donde se obtuvieron las anteriores conclusiones, se han realizado en casos de GF donde se contaba con biopsias aisladas, generalmente una por paciente, de tal manera que aún no se ha establecido

cuál es la evolución morfológica de esta gastritis en pacientes que tengan varias biopsias o al menos más de una al cabo de varias semanas, meses o años. El segundo objetivo de este trabajo fue analizar cuáles son los cambios que pueden ocurrir en una gastritis folicular a través del tiempo. Esto es posible hacerlo ya que varios de los pacientes con GF son sometidos a una o varias biopsias de control.

El análisis de estos casos posiblemente permitiría contestar algunas preguntas como:

- ¿La morfología de los folículos linfoides es estática o se modifica a través del tiempo?
- ¿Los folículos linfoides son reversibles o persisten en la mucosa gástrica a pesar de que se hubiera utilizado tratamiento médico, en particular tratamiento contra *H. pylori*?
- ¿Con qué frecuencia el tratamiento específico contra *H. pylori* logra erradicar el microorganismo en la mucosa gástrica?

Con el fin de contestar estas preguntas se revisaron doce casos de pacientes con GF en los que se practicó más de una biopsia endoscópica en un lapso de dos años o más de diferencia. En cinco pacientes se realizaron 2 biopsias, en cinco 3, en uno 6 y en otro 7. En ocho de los 12 pacientes se administró en algún momento de la evolución tratamiento contra el *H. pylori*.

Los resultados de mayor importancia fueron:

- a) Los folículos linfoides en general mantuvieron su misma morfología a lo largo del tiempo, aunque en dos casos se observó transformación progresiva de ellos, con distorsión de los bordes de los folículos y tendencia de los linfocitos a extenderse hacia las glándulas vecinas en forma irregular.
- b) Los folículos linfoides no fueron reversibles. En ninguna de las biopsias en las que se documentaron originalmente se observó su desaparición, aun cuando en la mitad de los pacientes se utilizó tratamiento contra *H. pylori*.
- c) El tratamiento contra *H. pylori* logró erradicar el microorganismo en sólo dos de los ocho pacientes en que fue administrado, lo cual sugiere que éste es altamente resistente o bien que, a pesar de que se logre eliminar temporalmente, lo común es que exista reinfección.

De los resultados anteriores puede postularse que el *H. pylori* produce un estímulo antigénico crónico que condiciona la presencia de folículos linfoides en la mucosa gástrica. Una vez desarrollados, los folículos persisten a través del tiempo a pesar de que se utilice tratamiento contra el microorganismo. En la mayoría de las ocasiones los folículos mantendrán una morfología semejante a corto plazo, aunque ocasionalmente se

podrá encontrar que progresan a un estado de transformación con un aspecto irregular. En ninguno de los casos aquí analizados se observó una progresión a linfoma gástrico, aunque hay que considerar que el número de casos revisados fue pequeño y con lapsos entre una biopsia y otra de dos a seis años. Finalmente, parece ser que el tratamiento contra el *H. pylori* no es sencillo y frecuentemente se habrá de encontrar el microorganismo en biopsias subsecuentes, aun cuando se haya empleado un tratamiento adecuado.

Figura 1



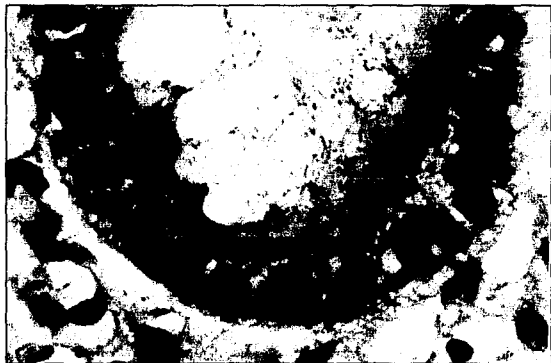
Folículo linfoide hiperplásico que desplaza las glándulas de la mucosa gástrica.

Figura 2



Gastritis foliular: la zona periférica del fólculo está constituida por linfocitos pequeños que rodean al centro germinal, el cual contiene numerosos macrófagos entremezclados con células linfoides.

Figura 3



Helicobacter pylori en el epitelio superficial de la mucosa gástrica: el microorganismo se observa en forma aislada o en cúmulos y algunos de ellos se distribuyen en la unión intercelular.

TABLA 1

<i>Tipo de gastritis</i>	<i>Con H.Pylori</i>	<i>Sin H.pylori</i>
GF con actividad focal	19 (38%)	3 (6%)
GF con actividad difusa	16 (32%)	3 (6%)
GF inactiva	7 (14%)	2 (4%)
Total	42 (84%)	8 (16%)

GF = Gastritis folicular

REFERENCIAS

1. Correa P. Chronic gastritis: A clinicopathological classification. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 504.
2. Wyatt JI, Dixon M. Campylobacter associated chronic gastritis. *Pathol Annu* 1990; 22 (pt 2): 75-98.
3. Goodwin CS, Armstrong JA, Chilvers T, et al. Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen. nov. as *Helicobacter pylori* comb. nov. and *Helicobacter mustelae* comb. nov. respectively. *Int J System Bacteriol* 1989 39: 397-405.
4. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* June 16, 1984 pp 1311-1314.
5. Sidebotham RL, Baron JH. Hypothesis: *Helicobacter pylori*, urease, mucus and gastric ulcer. *Lancet* 1990; 335: 193-195.
6. Whitehead R. Mucosal biopsy of the gastrointestinal tract. 4th ed. Philadelphia: Saunders, 1992: 68.

7. Herrera GR, Mundo GF. Gastritis crónica en individuos asintomáticos. *Patología* 1989, 27: 5-15
8. Wyatt JI, Rathbone BJ. Immune response of the gastric mucosa to *Campylobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23 (Suppl 142): 44-48.
9. Jones DM, Eldridge J, Fox AJ, et al. Antibody to the gastric *Campylobacter* like organism (*Campylobacter pyloridis*), clinical correlation and distributions in the normal population. *J Med Microbiol* 1986; 22: 57-61.
10. Newell DG. Human serum antibody responses to the surface protein antigens of *Campylobacter pylori*. *Serodiagn Immunother* 1987; 1: 209-212.
11. Peterson WL. *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 1043-1048.
12. Steer HW. Surface morphology of the gastroduodenal mucosa in duodenal ulceration. *Gut* 1984; 25: 1203-1210.
13. Rauws EAJ, Tytgat GNJ. Cure of duodenal ulcer associated with eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1990; 335: 1233-1235.
14. Weil J, Bell GD, et al. *Helicobacter pylori* infection treated with Tripotassium dicitrate and Metronidazole combination. *Aliment Pharmacol Ther* 1990; 4: 651-657.

REFERENCIAS ADICIONALES

- Hui PK, Wing J, Chan MB, et al. Pathologic changes of gastric mucosa colonized by *Helicobacter pylori*. *Human Pathol* 23:548-546, 1992.
- Bayersdorffer E, Oertel H, Lehn N, et al. Topographic association between active gastritis and *Campylobacter pylori* colonization. *J Clin Pathol* 1986; 39: 353-365.
- Madan E, Kemp J, Westblom TU, et al. Evaluation of staining methods for identifying *Campylobacter pylori*. *Am J Clin Pathol* 1988; 90: 450-453.
- Ormand J, Talley NJ. *Helicobacter pylori*: Controversies and approach to management. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 414-426. Talley NJ. *Campylobacter pylori* associated gastritis: is antibiotic therapy now justified? *J Clin Gastroenterol* 1988; 10:10-12.
- Blaser MJ. Epidemiology and pathophysiology of *Campylobacter pylori* infections. *Rev Infect Dis* 1990; 12 (suppl1): S99-S106.

- Marshall BJ. *Campylobacter pylori* its link to gastritis and peptic ulcer disease. *Rev Infect Dis* 1990; 12 (suppl 1): S87-S93.
- Perez-Perez GI, Dworkin B, Chodos J, Blaser MJ. *Campylobacter pylori* antibodies in humans. *Ann Intern Med* 1988;109: 11-17.
- Dehesa M, Dooley CP, Fitzgibbons P, et al. Prevalence and distribution of *C. pylori* in an asymptomatic Hispanic population. In Proceedings of the fifth International Workshop on *Campylobacter* Infections. Puerto Vallarta, México. Feb 28, 1988.
- O'Connor HJ, Dixon MF, Wyatt JI, et. al. *Campylobacter pylori* and peptic ulcer disease. *Lancet* 2, 1987; pp 633-634.
- Barthel JS, Everett E. Diagnosis of *Campylobacter pylori* infections: The "Gold Standard" and the alternatives. *Rev of Infect Dis* 1990; 12 (suppl 1): S107-S114.
- Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and the pathogenesis of gastroduodenal inflammation. *J Infect Dis* 1990; 161:626-633.
- Ferrero RL, Hazell SL, Lee A. The urease enzymes of *Campylobacter pylori* and the related bacterium. *J Med Microbiol* 1988; 27: 33-40.
- Goodwin CS, Bleke P, Blincow E. The minimum inhibitory and bactericidal concentrations of antibiotics and anti-ulcer agents against *Campylobacter pylori*-dis. *J Antimicrob Chemother* 1986; 17: 309-314.

Coghlan JG, Gilligan D, Humphries H, et al. Campylobacter pylori and recurrence of duodenal ulcers - a 12 month follow up study. Lancet 1987; 2: 1109-1111.

ESTA TESIS NO DEBE 29
SALIR DE LA BIBLIOTECA