

Helicobacter pylori.

Sus relaciones y controversias morfológicas

Dra. Beatriz Vega-Ramos,* Dra. Leticia Rodríguez-Moguel*

* Departamento de Patología del CMN "Lic. Ignacio García Téllez" del IMSS. Mérida, Yuc.

Correspondencia: Dra. Beatriz Vega-Ramos. Calle 34X41 Col. Industrial Ex terrenos "El Fenix". Mérida, Yucatán. C.P.

Recibido para publicación: 29 de septiembre de 2000.

RESUMEN. Desde 1984 año en que se describió a *Helicobacter pylori* en la mucosa gastrointestinal, se le ha relacionado con múltiples alteraciones morfológicas benignas y malignas. Actualmente se conoce con mayor detalle la distribución de las enfermedades gastroduodenales, sus expresiones morfológicas y las controversias de su relación con HP. El objetivo de este trabajo es revisar algunos de estos aspectos.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*, gastritis, úlcera duodenal, lesiones precursoras gastrointestinales.

SUMMARY. After *Helicobacter pylori* was described in 1984, it has been related to numerous benign and malignant morphological disturbances. The distribution of the gastroduodenal disease, their histological expressions and their controversial topics regarding their relationship with HP are better known today. The aim of this paper is review some of these features.

Key words: *Helicobacter*, gastritis, duodenal ulcer, pre-malignant lesion, gastric metaplasia of the duodenum, intestinal metaplasia.

INTRODUCCIÓN

Antes de la década del 70 el patólogo difícilmente observaba una biopsia gástrica de buena calidad, porque la mayoría de los estómagos que se estudiaban correspondían a piezas quirúrgicas y autopsias, con graves problemas de autólisis. El detalle fino de la mucosa no se podía observar y en consecuencia era muy raro el diagnóstico de gastritis crónica. En los tempranos 70 irrumpió el endoscopio fibro-óptico y surgieron las biopsias gástricas con adecuada fijación, en éstas se podía observar con detalle la morfología microscópica del estómago; este hecho afortunado permitió a JR Warren observar en 1979 a una bacteria espiral en el estómago, *Helicobacter pylori* (HP) y publicar sus observaciones y resultados en 1984.¹ Este descubrimiento fundamental ha revolucionado el conocimiento de la patología gastrointestinal, porque se ha relacionado a la bacteria, con múltiples patologías benignas tales como gastritis crónica (GC), úlcera duodenal (UD) y malignas como el adenocarcinoma y linfoma gástrico. El objetivo de este trabajo es analizar las relaciones y controversias morfológicas de HP con la patología gastroduodenal más frecuente.

GASTRITIS CRÓNICA

En la mucosa gástrica normal únicamente se observan, en forma aislada escasas células linfoides, por lo que cualquier incremento en ellas en forma organizada es indicativo de gastritis crónica. En la infección por HP el infiltrado celular contiene efectores de la respuesta inmune que incluyen CD4+, CD8+, linfocitos T, linfocitos B, células plasmáticas, monocitos, células cebadas y eosinófilos.²

La fase aguda de la infección por HP raramente se encuentra en las biopsias gástricas porque la sintomatología inicial de la enfermedad es muy inespecífica y trivial, que pasa inadvertida para el enfermo. Morfológicamente, se caracteriza por cambios degenerativos marcados en la superficie epitelial, infiltración de leucocitos polimorfonucleares (PMN) en las fosetas gástricas y en el epitelio superficial e incluso abscesos en las glándulas; el cuerpo y el antro se afectan de manera similar.²

La gastritis crónica por HP se manifiesta en dos formas topográficamente distintivas, la gastritis difusa antral (GDA) (Figura 1) y la gastritis atrófica multifocal (GAM). En la GDA frecuentemente se observan PMN, acompañando al infiltrado inflamatorio crónico, es de-

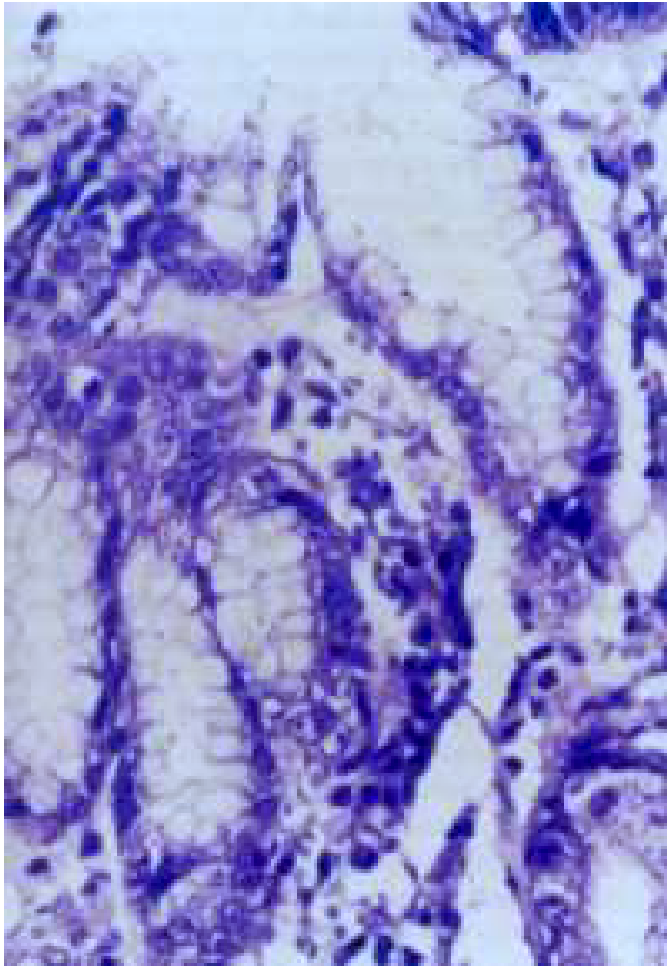


Figura 1. Imagen histológica característica de gastritis crónica antral con *Helicobacter pylori*. Tinción de Giemsa. 400X.

cir actividad de la inflamación. Asimismo este tipo de gastritis se puede asociar con folículos linfoides. Cuando se afecta el cuerpo gástrico lo hace en mucho menor proporción que el antro y en raras ocasiones se asocia con metaplasia intestinal (MI) o atrofia gástrica (AG).³

La GAM comúnmente se inicia en la incisura y se extiende en forma radiada hacia el antro y el cuerpo gástrico y a diferencia de la GDA, se asocia con atrofia progresiva y extensas áreas de MI (Figura 2).⁴

Con los procedimientos endoscópicos actuales, el diagnóstico morfológico de gastritis crónica es frecuente en el material rutinario, como se informa en el estudio de Steininger, que incluyó 4864 expedientes en donde 64.5% correspondía a diferentes formas de gastritis. La MI se encontró en 18.9%, la tipo III en 1.1%.⁵

Se desconoce la evolución natural a largo plazo de la gastritis asociada a HP, algunos estudios han sugerido que aunque puede ocurrir la curación espontánea, la gastritis atrófica y la atrofia gástrica podrían representar el estadio final de una infección permanente.⁶ La MI es una altera-

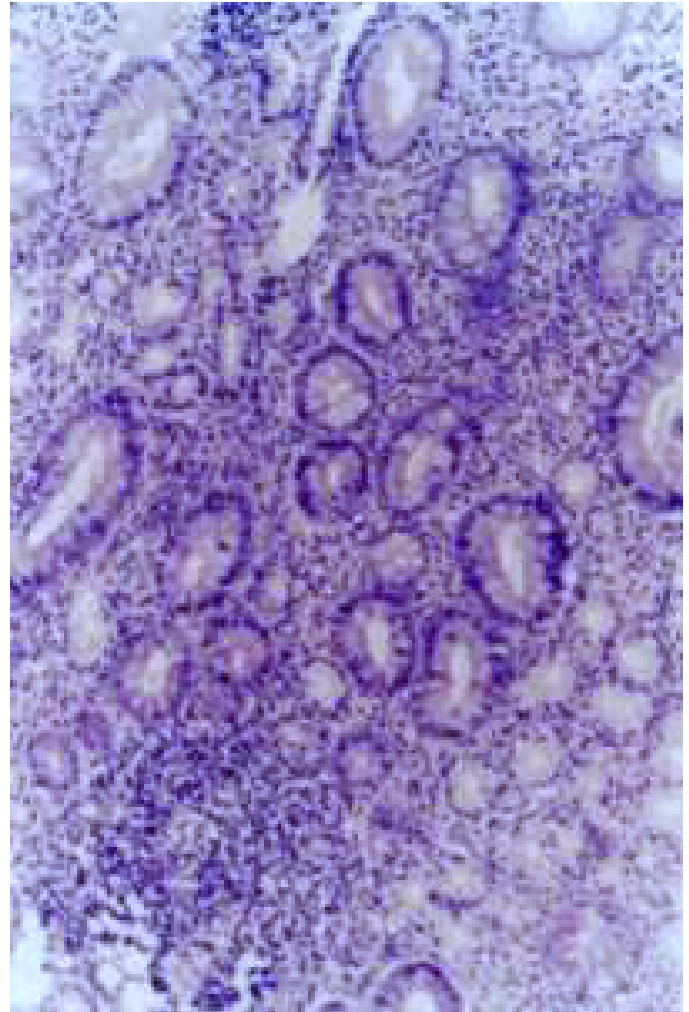


Figura 2. Imagen histológica a mediano aumento que muestra una gastritis atrófica con metaplasia intestinal completa. H y E. 100X.

ción morfológica que ocurre frecuentemente en los enfermos con úlcera gástrica y duodenal⁶ y se le considera conjuntamente con la AG una lesión precursora para el desarrollo de adenocarcinoma.⁷ Hay controversias sobre la regresión de la MI después de la erradicación de HP. La mayoría de los trabajos con seguimientos a corto y largo plazo⁸⁻¹² informa que no se modifica la MI ni la AG posterior a tratamiento de erradicación. Uno de los estudios de GC y HP que tiene un seguimiento de 20 años concluyó que no hay correlación entre la inflamación crónica, la atrofia glandular y la MI por lo que los autores sugieren la posibilidad de que HP sea un oportunista en el desarrollo de este tipo de lesiones.¹³ Más recientemente un estudio prospectivo al azar de 587 enfermos y con seguimiento de un año, concluyó que no hay diferencias entre los grupos de enfermos con y sin tratamiento de erradicación, en el desarrollo de AG. En relación al desarrollo de metaplasia intestinal, hubo diferencia mínima en el antro, en el cuer-

po no se presentaron diferencias.¹⁴ Es posible concluir que la restauración de la integridad de la mucosa gástrica, posterior a tratamiento de erradicación, es muy compleja y que probablemente la AG y la MI corresponden a un punto de la evolución de la gastritis en donde ya no hay retorno hacia la normalidad.¹⁵

ÚLCERA DUODENAL

La patogenia de la úlcera duodenal (UD) es multifactorial y se produce por una alteración entre los factores protectores, agresores y de reparación,¹⁶ esta alteración es secundaria principalmente a infección por HP, ingesta de antiinflamatorios no esteroideos e hipersecreción de ácido como en el síndrome de Zollinger-Ellison.

Los péptidos y las aminos que contienen y secretan las células endocrinas del estómago juegan un papel primordial en la modulación de los factores que producen enfermedad ulcerosa, porque la alteración de estas sustancias se relacionan con un aumento de la estimulación de las células parietales a través de la gastrina.¹⁷ Antes del descubrimiento de HP se desconocía la etiología de la UD, a partir de éste. Se ha postulado que HP es el responsable de muchos cambios fisiológicos en enfermos con UD.¹⁸ Hay numerosas publicaciones a favor y en contra de la alteración en el número de células endocrinas en enfermos con UD y HP, estas alteraciones incluyen disminución o incremento de las células G productoras de gastrina y disminución de las células D, productoras de somatostatina.¹⁹⁻²¹ Después de tratamiento, algunos informes señalan disminución de las células G, aumento de las D y otros no han encontrado cambios.²²

Para que se forme una úlcera en el duodeno, éste debe sufrir profundas alteraciones histológicas como duodenitis y metaplasia gástrica duodenal (MGD).²³ La MGD se define como la sustitución de células epiteliales duodenales por células de fenotipo gástrico y ocurre como una respuesta a la agresión ácido-péptica (Figura 3). Esta metaplasia muestra una fuerte asociación con UD.²⁴⁻²⁶ La prevalencia de MGD es de 50% en pacientes con UD y de 20% en las personas sin UD;²³ en algunos países como la India, se han publicado porcentajes tan altos como de 64% en adultos normales y de 90% en aquellos con UD,²⁷ lo que coincide con algunos estudios anglosajones cuya prevalencia es de 66% en pacientes dispépticos sin UD.²⁸ Sin embargo hay controversias en esta asociación; algunos de los que favorecen la asociación, mencionan que la MGD es un hallazgo común en pacientes con UD, gastritis o ambas.^{24-26,29,30} En anima-

les de experimentación se ha descrito que la MGD aparece a los pocos días de iniciarse la agresión ácido-péptica sobre la mucosa duodenal y que ésta se resuelve meses después de la curación de UD.³¹ En humanos se ha observado que el tamaño de la MGD está relacionado con la cantidad de ácido gástrico, independientemente de la presencia de UD, lo que sugiere que por sí mismo el ácido es capaz de ocasionar MGD.^{26,32} También se ha mencionado que la inflamación antral y duodenal tienen relación con el tamaño de la MGD.³² En estudios recientes de cromatoscopia se ha demostrado que la MGD se encuentra principalmente en bordes ulcerosos y zonas cercanas a éstos.^{33,34} En contraste, los puntos divergentes mencionan que el tamaño de la MGD no tiene relación con la UD²⁶ y que la curación de la UD por sí misma, tampoco se asocia a reducción en el tamaño de la MGD,³² lo que sugiere que la UD *per se*, no es un estímulo para que aumente la MGD. Por otra parte se ha informado que la MGD protege al duodeno contra la secreción ácida gástrica, porque el moco con mayor contenido de bicarbonato, tiene propiedades amortiguadoras³⁵ y que el tratamiento inhibitor de la secreción ácida gástrica reduce la MGD.

La asociación entre MGD y HP es más discutible, puesto que se ha reportado, que HP no tiene relación con MGD^{28,36} y que en zonas de MGD menos de 50% presentan colonización por HP;^{24,34,37,38} en contraposición otros autores señalan que HP tiene relación con la extensión de la MGD y en consecuencia la erradicación de la bacteria reduce la extensión de ésta.^{32,39} En lo que hay un acuerdo es en que la colonización antral parece ser una condición indispensable para la colonización subsecuente de las zonas de MGD.^{38,40} De hecho hay una hipótesis, que sostiene que primero ocurre la colonización antral por HP y posteriormente ocurre la colonización en los sitios con MGD, hay en consecuencia mayor inflamación y finalmente aumento de la extensión de MGD y probablemente UD.⁴⁰

FACTORES DE RIESGO Y LESIONES PRECURSORAS DE CARCINOMA GÁSTRICO

El carcinoma gástrico es un proceso de múltiples etapas, que incluyen a la gastritis atrófica multifocal secundaria a HP que frecuentemente se acompaña de MI como uno de los pasos iniciales, y a la displasia como lesión precursora. Analizaremos algunos aspectos interesantes de estos factores.⁷

Se ha señalado que el factor predictivo más importante en el desarrollo de carcinoma gástrico es la pre-

sencia de GAM.^{41,42} Aunque todos sabemos la importancia de realizar este diagnóstico, los criterios histológicos con los que se cuenta no son del todo claros debido a que no hay criterios objetivos para realizarlo.⁴³ La atrofia gástrica se define como la pérdida de glándulas apropiadas en un compartimento dado. Esta definición nos hace suponer que en el estómago la atrofia puede ser secundaria a pérdida o a reemplazo glandular de la mucosa, por otro tipo de glándulas extrañas al estómago. Por lo tanto, para realizar el diagnóstico de atrofia es muy importante hacer la diferencia entre obscurecimiento o invisibilidad de las glándulas por infiltrado inflamatorio y verdadera pérdida glandular.

En muchos casos la atrofia por fibrosis se puede reconocer aun con inflamación, pero cuando el infiltrado es particularmente denso, el patólogo no puede diferenciar entre destrucción, separación por infiltrado u obscurecimiento glandular por lo que se ha propuesto el término de indefinido para atrofia. Con la aplicación de este término, probablemente se hubieran evitado algunos informes de regresión de la atrofia gástrica. Esta definición puramente histológica de la atrofia indica que al examen microscópico una porción de la mucosa gástrica, carece de glándulas que deberían estar presentes y no lo están y en su lugar se observa matriz extracelular, fibrosis u otro tipo de glándulas por ejemplo de tipo intestinal. Con lo anterior podemos asumir que la atrofia resulta de la presencia de fibrosis, MI o de ambas. En contraste la GAM es un tipo de gastritis que se acompaña de diferentes grados de inflamación con áreas significativas de atrofia. La GAM generalmente se acompaña de áreas extensas de MI. La MI se expresa morfológicamente de tres maneras diferentes, la tipo I o MI completa contiene, células caliciformes, de Paneth y células de absorción similares a las del intestino delgado. En las de tipo II y III o incompleta, dichas células de absorción no tiene borde en cepillo, su morfología es similar a la colónica y secretan mucinas sulfatadas.⁴⁴ La MI tipo III es la que se ha relacionado con la carcinogénesis gástrica ya que tiene muchas diferencias con el epitelio intestinal normal como el fenotipo híbrido, la naturaleza sulfatada de la mucina que secreta, y la expresión de Ag CAR-5, estos hallazgos sugieren que en este tipo de MI ocurren profundas alteraciones de proliferación y diferenciación celular.⁴⁵

Se ha postulado al grado de extensión de la MI como un factor de riesgo para el desarrollo de carcinoma. Cuando ésta afecta la curvatura menor en forma de listón desde el cardias hasta el píloro, el riesgo de desarrollar carcinoma es de 5.7 mientras que cuando la afectación es difusa el riesgo aumenta a 12.2.⁴⁴

Aunque hay controversias de considerar a la MI como una lesión displásica algunos autores consideran que hay bases morfológicas suficientes para considerar a la MI tipo III como una displasia de bajo grado.⁴⁶

Cuando se encuentra MI, la presencia de HP no tiene impacto sobre la evaluación de la atrofia por lo que la infección concurrente no tiene efecto en el diagnóstico de atrofia secundaria a MI.

La displasia (*Figura 4*) se define como una proliferación inequívocamente neoplásica, la cual puede ser no solamente un marcador o precursor de carcinoma sino que por sí misma puede estar asociada con invasión directa al tejido adyacente.⁴⁷ En el proceso de desarrollo de carcinoma gástrico invasor, la displasia juega un papel fundamental y se le considera el paso previo a su desarrollo.^{7,45}

El diagnóstico de displasia lleva implícito que el enfermo debe vigilarse estrechamente y la aplicación de un tratamiento adecuado dependerá de la clasificación que realice el patólogo en la biopsia. En un estudio de seguimiento de 3 meses a 11 años acerca de displasia, se observó que la de bajo grado cuando progresa lo hace lentamente y en la mayoría de los casos (78%) permanece estable o regresa; en contraste en la displasia de alto grado la mayoría de los casos 81% progresa a un carcinoma invasor en un periodo de seguimiento de alrededor de un año.⁴⁸ Recientemente se reunió un grupo internacional de expertos en el estudio de la displasia gástrica y propusieron una nueva clasificación, que les permitiera un lenguaje de comunicación común. La clasificación está dividida en cinco apartados y denominaron a la displasia como neoplasia no invasora, de bajo y alto grado. En la de alto grado incluyen a los casos histológicamente sospechosos de carcinoma y a los carcinomas, ambos deben cumplir el requisito de no tener invasión.⁴⁹ La correlación interobservador que obtuvieron al aplicar su clasificación fue de 86.5%.⁴⁹

LINFOMA GÁSTRICO

Se considera que el tejido linfoide bien desarrollado del estómago, generalmente se asocia a la estimulación antigénica crónica como la que ocurre en la infección por HP como lo demuestran diversos tipos de estudio.⁵⁰⁻⁵³

En la práctica, cuando el clínico sospecha que un paciente tiene un linfoma, en primer lugar está preocupado por confirmar el diagnóstico clínico, en segundo lugar por conocer el subtipo para seleccionar el tratamiento y finalmente también está preocupado por la

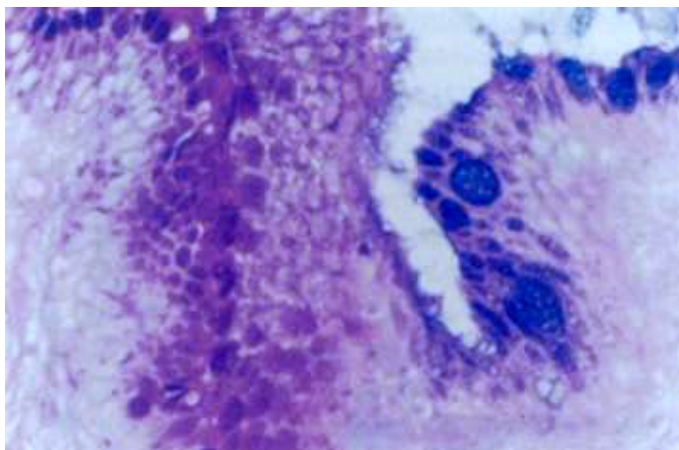


Figura 3. Mucosa duodenal en la que se observa metaplasia gástrica en el epitelio superficial (izquierda), teñido de color magenta con la tinción de ácido peryódico de Schiff. En contraste el epitelio intestinal muestra positividad con la tinción azul alciano. PAS+AA.400X.

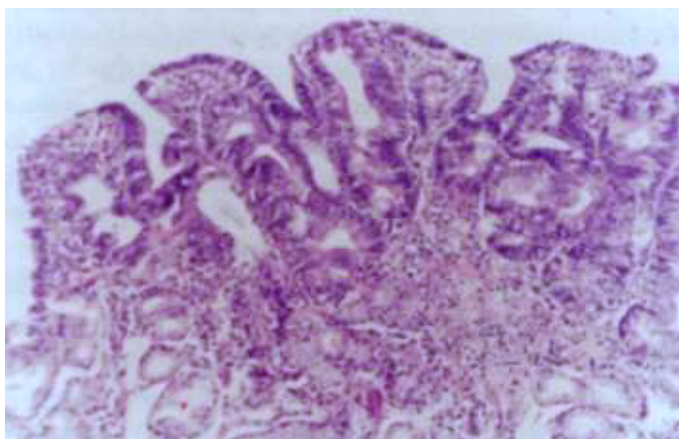


Figura 4. Displasia de alto grado en una mucosa plana. Se observa pseudoestratificación nuclear y un alto índice de mitosis. Hy E 100X.

certeza del diagnóstico anatomopatológico, ya que ambos le brindan información de la agresividad relativa de la enfermedad y por lo tanto de su posible respuesta al tratamiento.⁵⁴

La sospecha clínica de un linfoma gástrico desencadena un proceso que se inicia con una endoscopia con toma de biopsia y que debe seguir los requisitos estándares entre los que sobresalen la habilidad del endoscopista, el procesamiento del tejido, la habilidad del histotecnólogo y la experiencia del patólogo en el diagnóstico de alteraciones linfoides en biopsias endoscópicas.

Los linfomas gástricos primarios representan alrededor de 40% de los linfomas extraganglionares⁵² y 7% de todos los tumores malignos del estómago.⁵⁵ Isaacson y Wright propusieron en 1983 el concepto de lin-

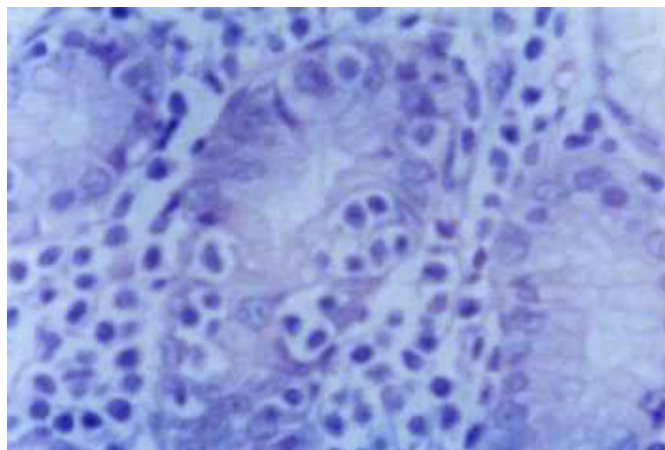


Figura 5. Lesión linfoepitelial típica en donde se observan acúmulos de linfocitos infiltrando el epitelio glandular. H y E. 400X.

foma del tejido linfoide asociado a mucosas, para describir a un grupo de linfomas extraganglionares de células B de bajo grado de malignidad, que recapitulaban las características del tejido linfoide asociado a mucosa.⁵⁶ El acrónimo y anglicismo maltoma refleja su origen en el tejido linfoide asociado a mucosas y su condición tumoral que actualmente se acepta como una entidad clinicopatológica.

Los maltomas pueden ser de bajo y alto grado, las curvas de supervivencia para ambos son buenas, particularmente para los de bajo grado.⁵⁷ Los maltomas de bajo grado son más comunes en pacientes mayores de 50 años, aunque cada vez es mayor el número de enfermos menores de 30 años. Su evolución es lenta y tienden a permanecer limitados en la mucosa gástrica por largo tiempo.⁵⁸

Entre las características histológicas que recapitulan las neoplasias del tejido linfoide asociado a mucosas destacan:

- Los folículos reactivos de células B, que son colonizados por las células neoplásicas, interactúan con ellos en forma compleja dando lugar a tres tipos diferentes de folículos.
- La lesión linfoepitelial formada por la invasión de las células neoplásicas a las estructuras glandulares.
- La citología de las células neoplásicas es variable; ésta puede ser de tipo "centrocítico", monocitoide, linfocítico con blastos transformados y con diferenciación plasmocitoide. La variedad más común es la centrocítica.⁵⁹
- La diferenciación plasmocitoide es frecuente en estos linfomas pero con frecuencia está enmascarada por plasmocitosis reactiva.^{59,60}

La lesión linfoepitelial está formada por la invasión de agregados linfoides a las glándulas (*Figura 5*), lo que finalmente lleva a su destrucción. Con una inmunotinción en contra de queratina resalta la destrucción glandular.

Actualmente se considera a la lesión linfoepitelial como un marcador relevante en el diagnóstico de linfoma gástrico, sin embargo, en un estudio realizado en 75 biopsias gástricas con lesión linfoepitelial "atípica" sólo en 36% se asoció con monoclonalidad.⁶¹

Desde el punto de vista inmunofenotípico los maltomas de bajo grado son neoplasias B con un perfil muy semejante al de las células B de zona marginal, a excepción de que con frecuencia expresan CD43.⁵⁹ Estas características han hecho que actualmente se les denomine linfomas de zona marginal de bajo grado. El rearreglo de los genes de inmunoglobulinas es monoclonal y con frecuencia expresan trisomía 3.⁶²

REFERENCIAS

- Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1: 1311-5.
- Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1161-81.
- En H, Chandrasoma P. *Nonneoplastic diseases of the stomach en: Chandrasoma P, editor. Gastrointestinal Pathology. Stamford Connecticut: Appleton & Lange. 1999: 87-90.*
- Megraud F. 1-Natural history of *Helicobacter pylori* infección. *Scand J Gastroenterol* 1996; 315: 3-10.
- Steininger H, Maffert R, Faller G, Jung A, Kirchnerth. Incidence and significance of intestinal metaplasia in routine gastric biopsy. *Gut* 1999; 45: A50.
- Genta RM, Lew GM, Graham DY. Changes in the gastric mucosa following eradication of *Helicobacter pylori*. *Mod pathol* 1993; 6: 281-89.
- Correa P. *Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: S37-S43.
- Di Mario F, Cassaro M, Farinati F, Dul Bo N, Foschia F et al. The outcome of low and high grade of chronic atrophic gastritis after *Helicobacter pylori* infection eradication: a 3 years follow up. *Gastroenterology* 2000; 118: A1227.
- Kokkola A, Poulakkainen PA, Haapiainen R, Rautelin H, Kosunen T et al. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on atrophic corpus gastritis. *Gastroenterology* 2000; 118: A1259.
- Melato M, Gorji N, Sasso F, Kovac D, Jonjic N. Progression of chronic gastritis and *Helicobacter pylori*. A pathological study with 20 years follow up. *Gastroenterology* 2000; 118: A1273.
- Nishimura Y, Tsuda N, Komori M, Shimizu K, Oka S et al. Change of gastric histological findings after eradication of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2000; 118: A1284.
- Ohkusa T, Fujiki K, Takashimizu I, Kumagai J, Tanizawa T et al. Regression of atrophic gastritis and intestinal metaplasia in patients from whom *Helicobacter pylori* was eradicated monitored prospectively for at least one year. *Gastroenterology* 2000; 118: A1286.
- Melato M, Gorji N, Sasso F, Kovac D, Jonjic N. Progression of chronic gastritis and *Helicobacter pylori*. A pathological study with 20 years follow up. *Gastroenterology* 2000; 118: A1273.
- Sung JJ, Lin SR, Ching JY, Zhou LY, To KF et al. Atrophy and intestinal metaplasia one year after cure of *H. pylori* infection: A prospective, randomized study. *Gastroenterology* 2000; 119: 7-14.
- Genta RM. A year in the life of the gastric mucosa. *Gastroenterology* 2000; 119: 252-54.
- Mertz H, Walsh J. Peptic ulcer pathophysiology. *Med Clin Noth Am* 1991; 75: 799-814.
- Sachs G, Zeng N, Prinz C. Physiology of isolated gastric endocrine cells. *Annu Rev Physiol* 1997; 59: 243-56.
- Calam J. *Helicobacter pylori* and hormones. *Yale J Biol Med* 1996; 69: 39-49.
- Chamouard P, Walfter P, Withersheim C, Demuynck P, Meunier O, Baumann R. Antral and fundic D cell numbers in *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9: 361-65.
- Sirugu F, Capecioni S, Masia AM, Dessi PA. Effect of *Helicobacter pylori* colonization on quantitative distribution of antral G cells in apparently healthy subjects and in duodenal ulcer patients. A morphometric study. *Ital J Gastroenterol* 1993; 23: 318-20.
- Vega B, Rodríguez L, Dehesa M, Larish J, Di Silvio M, Dividlo M et al. The modification of G&D cells in peptic ulcer patients is independent of *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1998; 43: A60.
- Graham D, Lew G, Lechago J. Antral G cell and D cell numbers in *Helicobacter pylori* Infection: effect of *H. pylori* eradication. *Gastroenterology* 1993; 104: 1665-60.
- Lewin KJ, Riddell RH, Weinstein WM. *The duodenal bulb and the proximal duodenum*. In *Gastrointestinal pathology and its clinical implications*. New York Igaku-Shoin, 1992: 549-569.
- Caselli M, Trevisani L, Aleotti A, Bovolenta MR, Stabellini G. Gastric metaplasia in duodenal bulb and Campylobacter-like organisms in development of duodenal ulcer. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 1374-8.
- Carrick J, Lee A, Hazell S, Ralston M, Dar'kalopoulos G. Campylobacter pylori, duodenal ulcer and gastric metaplasia: possible role of functional heterotopic tissue in ulcerogenesis. *Gut* 1989; 30: 790-797.
- Wyatt J, Rathbone BJ, Sobala GM, Shallcross T, Heatley RV, Axon AT, Dixon MF. Gastric epithelium in the duodenum: its association with *Helicobacter pylori* and inflammation. *J Clin Pathol* 1990; 43: 981-86.
- Desai HG. *Helicobacter pylori* in gastrointestinal disorders in India. Lessons from epidemiology. *J. Clin Gastroenterol* 1993; 16: 6-9.
- Frierson JH, Caldwell SH, Marshall BJ. Duodenal bulb biopsy findings for patients with non-ulcer dyspepsia with or without Campylobacter pylori gastritis. *Mod Pathol* 1990; 3: 271-6.
- Marshall BJ, Barrett LJ, Prakash C, McCallum RW, Guerrant RL. Urea Protects *Helicobacter pylori* from the bactericidal effect of acid. *Gastroenterology* 1990; 99: 697-702.
- Graham DY, Opekun A, Lew GM, Evans DJ, Klein PD, Evans DG. Ablation of exaggerated meal-stimulated gastrin release in duodenal ulcer patients after clearance of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 394-98.
- Tatsuta M, Lishit H, Yamamura H, Yamamoto R, Taniguchi H. Enhancement by tetragastrin of experimental induction of gastric epithelium in the duodenum. *Gut* 1989; 30: 311-315.
- Khulusi M, Badve S, Patel P. Pathogenesis of gastric metaplasia of the human duodenum: role of *Helicobacter pylori*, gastric acid and ulceration. *Gastroenterology* 1996; 110: 452-58.
- Mertz H, Kovacs T, Thronson M, Weinstein W. Gastric metaplasia of the duodenum: identification by endoscopic selective mucosa staining technique. *Gastrointest Endosc* 1998; 48: 32-8.
- Fullman H, Van Deventer G, Schnaidman D, Walsh J, Elashoff J, Weinstein W. Healed duodenal ulcers are histologically ill. *Gastroenterology* 1985; 88: 1390.
- Isenberg J, Selling J, Hogan D, Koss M. Impaired proximal duodenal mucosa bicarbonate secretion in patients with duodenal ulcer. *N Engl J Med* 1987; 316: 374-379.
- Kreuning J, Wal AM, Kuiper G, Linderman J. Chronic non-specific duodenitis. A multiple biopsy of the duodenal bulb in health and disease. *Scan J Gastroenterol* 1989; 167: 16-20.

37. Malfertheiner P, Bode G, Stanescu A, Ditschuneit H. Gastric metaplasia and *Campylobacter pylori* in duodenal ulcer disease: an ultrastructural analysis. *Gastroenterol Clin Biol* 1989; 13: 71-4.
38. Wyatt J, Rathbone B, Dixon M, Heatley R. *Campylobacter pyloridis* and acid induced gastric metaplasia in the pathogenesis of duodenitis. *J Clin Pathol* 1987; 40: 841-8.
39. Noach L, Rolf T, Bosma N, Schwartz M, Oosting J, Rauws E, Tytgat G. Gastric metaplasia and *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1993; 34: 1510-14.
40. Marshall B, Goodwin C, Warren J, Murray R, Blincow E, Blackbourn S et al. Prospective double blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pylori*. *Lancet* 1988; 2: 1439-42.
41. Stolte M, Meining A. *Helicobacter pylori* gastritis of the gastric carcinoma phenotypes: is histology capable of identifying high-risk gastritis? *J Gastroenterol* 2000; 35: 98-101.
42. El Omar EM, Carrington M, Chow WH, McColl KE, Bream JH, Young HA et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* 2000; 404: 398-402.
43. Genta RM. *Gastric atrophy and atrophic gastritis-nebulous concepts in search of a definition*. *Aliment Pharmacol Ther*. 1998; 12: 17-23.
44. Cassaro M, Rugge M, Gutiérrez O, Leandro G, Graham D, Genta R. Topographic patterns of intestinal metaplasia and gastric cancer. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1431-1438.
45. Solcia E, Fiocca R, Luinchi O, Villoni L, Pavodan L, Calistri L et al. Intestinal and diffuse gastric cancers arise in a different background of *Helicobacter pylori* gastritis through different gene involvement. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 8-22.
46. Tos P, Filipe MI, Luzi P. Gastric intestinal metaplasia type III are classified as low grade dysplasia on the basis of morphometry. *J Pathol* 1993; 169: 73-8.
47. Riddel RH. Premalignant and early malignant lesions in the gastrointestinal tract: definitions, terminology and problems. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 864-872.
48. Saraga EP, Gardiol D, Costa J. Gastric Dysplasia. A histological follow-up study. *Am J Surg Pathol* 1987; 11: 788-796.
49. Rugge M, Correa P, Dixon M, Hattori T, Leandro G, Lewin K et al. Gastric dysplasia. The padova International Classification. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 167-176.
50. Owen DA. Normal histology of the stomach. *Am J Sur Pathol* 1986; 10: 48-61.
51. Genta RM, Hammor HW, Graham DY. Gastric Lymphoid follicles in *Helicobacter pylori* infection: frequency, distribution and response to triple therapy. *Hum Pathol* 1993; 24: 577-583.
52. Burkard PG, Lance P. Mucosa associated lymphoid tissue and other gastrointestinal lymphomas. *Curr Opin Gastroenterol* 2000; 16: 107-112.
53. Wyatt J, Rathbone B. Immune response of the gastric mucosa to *Campylobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol* 1988; 142: 44-49.
54. Armitage JO. Goals of a lymphoma classification for the oncologist. En: Masson DY, Harris NL, editors. *Human lymphoma: clinical implications of the REAL classification*. London, Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, 1999: 3-3.4.
55. Dragosis B, Bayer P, Radaszkiewicz T. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphomas: A retrospective clinicopathologic study of 150 cases. *Cancer* 1985; 55: 1060-1073.
56. Isaacson P, Wright D. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer* 1983; 52: 1410-1416.
57. Cogliati SB, Schmid U, Schumacher U. Primary B-cell gastric lymphoma: a clinicopathological study of 145 patients. *Gastroenterol* 1991; 101: 1159-1170.
58. Isaacson PG. *Malignant lymphoma of the gastrointestinal tract*. In: Isaacson PG, Norton AJ, editors. *Extranodal Lymphomas*. Edinburgh: Churchill Livingstone. 1994: 2-14.
59. Isaacson PG. *Morphologic, immunologic and genetic features of MALT lymphoma and the role of helicobacter*. In: Masson DY, Harris NL, editors. *Human lymphoma: clinical implications of the REAL classification*. London, Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, 1999: 7.1-7.7.
60. Isaacson PG, Spencer J. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Histopathology* 1987; 11: 445-462.
61. Driessen A, Ectors N, Peeters M, Demeester X, Van Cutsem E, Rutgeerts P et al. Are lympho-epithelial lesions the diagnostic hallmark of gastric marginal zone cell lymphomas? *Gut* 1999; 45: A70.
62. Wotherspoon AC, Finn TM, Isaacson PG. Trisomy 3 in low grade B cell lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue. *Blood* 1995; 85: 2000-2004.